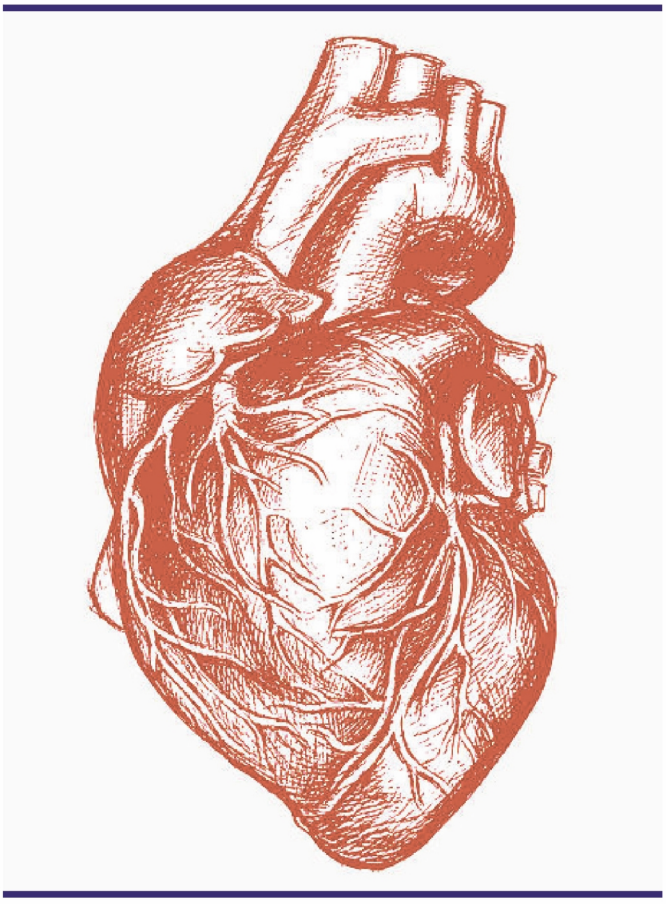
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XII • 3/2023

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
3/2023

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. Алекян (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. Кущ (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, 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, 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 и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines

Информация о подписке: https://www.nii-kpssz.com/jour/index. Подписка по каталогу «Урал-пресс»: индекс подписки – 25217.

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

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

Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Peer-reviewed journal
3/2023

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, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)
RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. S. A. Berns (Kemerovo, Moscow, RF)
RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)
PhD T. N. Breskina (Moscow, RF)
RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)
RAS cor. member A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)
PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)
PhD, Prof. S. P. Chumakova (Tomsk, RF)
PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)
PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A. I. Grican (Krasnoyarsk, RF)
PhD, RAS Prof. O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)
PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)
RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)
PhD V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
RAS cor. member M. Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)
PhD A. V. Koncevaya (Moscow, RF)
PhD O. V. Korpacheva (Omsk, RF)
PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)
PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)
PhD O. V. Kushch (Kemerovo, RF)
RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)
RAS cor. member V. V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)
PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)
PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. L. N. Maslov (Tomsk, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)
PhD, Prof. A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)
RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)
PhD D. L. Shukevich (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)
PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)
PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)
PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)
RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)
MD, J. A. Reiss (Washington, USA)
Prof. A. M. Seifalian (London, UK)
PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)
PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)
PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

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

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

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 3.1.20 Cardiology, 3.1.15 Cardiovascular Surgery, 3.1.18 Internal diseases, 3.2.3. Public health, organization and sociology of healthcare, 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) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines

For subscription: https://www.nii-kpssz.com/jour/index. The subscription index in the catalog «Ural-press» – 25217.

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

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
М.А. Хвостова, Е.Ю. Есина, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова Анализ психоэмоционального статуса пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)	**6**	**M.A. Khvostova, E.Yu. Esina, Yu.A. Kotova, A.A. Zuikova** Analysis of psychological and emotional state of patients with hypertension after suffering coronavirus infection (COVID-19)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
А.В. Фролов, Н.И. Загородников, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбараш Бимаммарное коронарное шунтирование: пятнадцатилетний опыт	**15**	**A.V. Frolov, N.I. Zagorodnikov, R.S. Tarasov, S.V. Ivanov, L.S. Barbarash** Bilateral internal thoracic artery grafting: fifteen years of experience
Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, Р.М. Исаев, Н.С. Башмаков, В.А. Савина, И. Дхиф Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов: непосредственные и среднеотдаленные результаты	**27**	**R.N. Komarov, M.I. Tkachev, Isaev R.M., N.S. Bashmakov, V.A. Savina, I. Dhif** Aortic valve replacement using autologous pericardium without templates: short and mid-term outcomes
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, В.С. Шрамко, Е.В. Гарбузова, Ю.И. Рагино Ассоциации биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда у лиц до 45 лет	**38**	**N.A. Kuzminykh, L.V. Shcherbakova, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, V.S. Shramko, E.V. Garbuzova, Yu.I. Ragino** Relationship between biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes and lectrophysiological signs of metabolic cardiomyopathies in persons under 45 years of age
Н.С. Воронков, Л.Н. Маслов, Ю.В. Бушов Значение опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов и $К_{АТФ}$-каналов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду	**50**	**N.S. Voronkov, L.N. Maslov, Yu.V. Bushov** Significance of opioid, cannabinoid, bradykinin receptors and $К_{АТР}$-channels in the cardioprotective effect of adaptation to cold
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Д.П. Цыганкова, А.С. Агиенко, Д.Ю. Седых, С.А. Макаров, Г.В. Артамонова Анализ динамики показателей смертности от болезней системы кровообращения в Кемеровской области в 2017–2021 гг.	**57**	**D.P. Tsygankova, A.S. Agienko, D.Yu. Sedykh, S.A. Makarov, G.V. Artamonova** Analysis of the mortality rate dynamics due to circulatory system diseases in the Kemerovo region for the period 2017–2021
КАРДИОЛОГИЯ / ДЕТСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ / ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА CARDIOLOGY / PEDIATRIC CARDIOLOGY / FUNCTIONAL DIAGNOSTICS		
Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, В.В. Поддубный, Г.В. Неклюдова, Р.С. Карпов Недоношенность и механика детского сердца	**66**	**E.N. Pavlyukova, M.V. Kolosova, V.V. Poddubny, G.V. Neklyudova, R.S. Karpov** Prematurity and the mechanics of the infant heart
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.Ю. Корзухин, Д.Р. Юлдошев, А.А. Трошина, Л.Р. Хурамшина, В.Н. Гузарик, А.Д. Дырнаева, Л.Ф. Сафин, А.Ф. Нурисламов, И.М. Еникеев, А.А. Шайжанова, А.А. Наталенко, М.Н. Нодиров Инфаркт миокарда 2-го типа: диагностические и терапевтические трудности в современной кардиологии	**84**	**A.Yu. Korzukhin, J.R. Yuldoshev, A.A. Troshina, L.R. Khuramshina, V.N. Guzarik, A.D. Dyrnaeva, L.F. Safin, A.F. Nurislamov, I.M. Enikeev, A.A. Shayzhanova, A.A. Natalenko, M.N. Nodirov** Type 2 myocardial infarction: diagnostic and therapeutic difficulties in modern cardiology
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Б.Г. Алекян, Н.Г. Карапетян, А.А. Грицкевич, Л.Г. Гёлецян, А.В. Галстян, А.Ш. Ревишвили Кардиоонкология: современный взгляд на проблему выбора оптимальной стратегии лечения ишемической болезни сердца в сочетании с онкологическим заболеванием	**98**	**B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, A.A. Gritskevich, L.G. Gyoletsyan, A.V. Galstyan, A.Sh. Revishvili** Cardiac oncology: a modern view on the problem of choosing an optimal strategy for the treatment of coronary artery disease and cancer
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
В.С. Кавешников, Д.С. Брагин, В.Х. Ваизов, А.В. Кавешников, М.А. Кузьмичкина, И.А. Трубачева Возможности применения технологий машинного обучения в сфере первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний	**109**	**V.S. Kaveshnikov, D.S. Bragin, V.Kh. Vaizov, A.V. Kaveshnikov, M.A. Kuzmichkina, I.A. Trubacheva** Possibilities of applying machine learning technologies in the sphere of primary prevention of cardiovascular diseases

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ | **CASE STUDY**

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

Е.В. Дрень, Н.К. Согоян, И.Н. Ляпина, Д.П. Голубовская, Т.Б. Печерина, О.Л. Барбараш
Клинический случай ведения пациента с экстремальной гипертрофической кардиомиопатией и рецидивирующим идиопатическим гидроперикардом
126
E.V. Dren', N.K. Sogoyan, I.N. Lyapina, D.P. Golubovskaya, T.B. Pecherina, O.L. Barbarash
Clinical case of a patient with extreme hypertrophic cardiomyopathy and recurrent idiopathic transudative pericardial effusion

КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE

А.А. Савичева, С.А. Бернс, И.И. Алмазова, И.В. Кузнецова, Д.Н. Кхатри, Б.А. Руденко, М.В. Кузнецова, О.М. Драпкина
Симптом «бус» у пациентки с вазоренальной гипертензией (клинический случай)
136
A.A. Savicheva, S.A. Berns, I.I. Almazova, I.V. Kuznetsova, D.N. Khatri, B.A. Rudenko, M.V. Kuznetsova, O.M. Drapkina
"String of beads" in a patient with renovascular hypertension (clinical case)

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

И.К. Халивопуло, Н.М. Трошкинев, И.Ф. Шабаев, Д.В. Борисенко, А.А. Ляпин, А.В. Евтушенко, Л.С. Барбараш
Первый опыт использования «КемАнгиопротеза» при операции Norwood – Sano
145
I.K. Halivopulo, N.M. Troshkinev, I.F. Shabaev, D.V. Borisenko, A.A. Lyapin, A.V. Evtushenko, L.S. Barbarash
The modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: first experince of using the «KemAngioprotez» vascular xenograft

ОНЛАЙН | **ONLINE**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ | **ORIGINAL STUDIES**

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, В.С. Шрамко,А.Н. Спиридонов, Ю.И. Рагино
Ассоциации уровня в крови холестерина липопротеинов низкой плотности и биомолекул метаболических нарушений у людей 25–44 лет
152
E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, E.M. Stakhneva, V.S. Shramko, A.N. Spiridonov, Yu.I. Ragino
Associations of low-density lipoprotein cholesterol level with biomolecules in metabolic disorders in young people aged 25–44 years

А.В. Яковлев, И.А. Ефремов, А.Н. Рябиков, Н.Ф. Яковлева, И.В. Широких, С.Н. Шилов, А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, К.В. Копьева
Эхокардиографические предикторы неблагоприятных клинических событий при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне
161
A.V. Yakovlev, I.A. Efremov, A.N. Ryabikov, N.F. Yakovleva, I.V. Shirokikh, S.N. Shilov, A.T. Teplyakov, E.V. Grakova, K.V. Kopeva
Echocardiographic predictors of adverse clinical events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in combination with obstructive sleep apnea

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ
PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, М.А. Резвова, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Е.А. Овчаренко
N-гликолилнейраминовая кислота как возможный триггер иммунного отторжения эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца
173
A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, M.A. Rezvova, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, E.A. Ovcharenko
N-glycolylneuraminic acid as a possible trigger for immune rejection of epoxy-treated xeno-pericardial heart valve bioprostheses

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH

А.А. Калининская, В.О. Щепин, А.В. Лазарев, М.В. Кизеев, С.И. Шляфер
Медико-демографическая ситуация в Москве и Российской Федерации в условиях пандемии COVID-19
181
A.A. Kalininskaya, V.O. Shchepin, A.V. Lazarev, M.V. Kizeev, S.I. Shlyafer
Health and demographic situation in Moscow and Russian Federation during the COVID-19 pandemic

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР | **REVIEW**

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

А.В. Мотова, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш
Инфаркт миокарда 2-го типа: современный взгляд на проблему
192
A.V. Motova, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash
Type 2 myocardial infarction: a modern view on the problem

Е.В. Рудаева, В.В. Кашталап, А.А. Марцияш, В.Г. Мозес, Я.А. Савченко, К.Б. Мозес, С.И. Елгина, Е.Г. Рудаева
Гипертензивные расстройства беременности – стратегии коррекции в послеродовом периоде (обзор литературы)
200
E.V. Rudaeva, V.V. Kashtalap, A.A. Marciyash, V.G. Moses, J.A. Savchenko, K.B. Moses, S.I. Elgina, E.G. Rudayeva
Hypertensive disorders of pregnancy – management strategies in the postpartum period (literature review)

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

Р.Э. Ибрагимова, Е.А. Захарьян
Современный взгляд на роль фактора роста и дифференцировки 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы
211
R.E. Ibragimova, E.A. Zakharyan
Current views on the role of growth differentiation factor 15 in the genesis, course and outcome of cardiovascular pathology

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Третий номер нашего журнала посвящен актуальным проблемам кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. Открывает выпуск статья воронежских коллег об особенностях психоэмоционального статуса пациентов с гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Актуальность тематики не вызывает сомнений: действительно, мы только начинаем приближаться к пониманию масштаба влияния этого инфекционного заболевания на здоровье населения, включая воздействие на нервную систему и психический статус лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Кардиохирурги из НИИ КПССЗ (Л.С. Барбараш, А.В. Фролов и соавторы) и Сеченовского Университета (Р.Н. Комаров и соавторы) обсудили пути развития современной сердечно-сосудистой хирургии: кемеровские авторы представили итоги 15-летнего опыта бимаммарного коронарного шунтирования, а коллеги из Москвы – среднеотдаленные результаты протезирования аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов.

Актуальные вопросы современной патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний представлены в статье новосибирских коллег во главе с член-корреспондентом РАН Ю.И. Рагино: в статье изучены ассоциации ряда адипокинов с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда у лиц в возрасте до 45 лет. Представители томской школы фундаментальной кардиологии (Л.Н. Маслов и соавторы) осветили вопрос участия разных типов рецепторов в кардиопротективном эффекте адаптации к холодовым воздействиям. Прикладным направлением данного исследования может быть понимание молекулярных основ «закаливания».

Региональные аспекты показателей смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях за 2017–2021 гг. обсудили кемеровские кардиологи и организаторы здравоохранения во главе с профессором Г.В. Артамоновой. В статье представлены статистические данные смертности за крайне сложный для национального здравоохранения период новой коронавирусной инфекции. Постулируется, что негативные последствия пандемии будут актуальны еще достаточно продолжительное время, что потребует от федеральной и региональных систем здравоохранения мобилизации имеющихся ресурсов и обученных кадров для их преодоления. Томские кардиологи и организаторы здравоохранения акцентировали внимание читателей на технологиях машинного обучения для повышения эффективности программ первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (И.А. Трубачева и соавторы).

Вопросы педиатрической кардиологии представлены в номере оригинальными данными томских кардиологов (Е.Н. Павлюкова и соавторы), посвященными влиянию недоношенности на механику детского сердца. Кроме того, заслуживают внимания клинические случаи данного номера, в частности первый опыт применения отечественного (кузбасского) сосудистого биологического протеза «КемАнгиопротез» при операции Norwood – Sano (И.Ф. Шабаев и соавторы).

В обзорной статье академики РАН Б.Г. Алекян и А.Ш. Ревишвили обсудили возможности современной эндоваскулярной хирургии в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и социально значимой онкологической коморбидностью. Проблемы кардиоонкологии не раз освещались на страницах нашего журнала, что отражает потребность практикующих врачей в более четких алгоритмах ведения таких пациентов, количество которых будет только возрастать.

Спорные аспекты ведения больных инфарктом миокарда 2-го типа отражены в бумажной (статья коллектива авторов из разных научных и образовательных учреждений нашей страны) и электронной (обзорная статья кемеровских кардиологов, выполненная под руководством профессора В.Н. Каретниковой и академика РАН О.Л. Барбараш) версиях данного выпуска.

Уверен, содержание третьего номера журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» будет интересно широкому кругу специалистов. В свете проходящего 21–23 сентября в Москве юбилейного Российского конгресса кардиологов хотелось бы призвать наших читателей более активно делиться мнением с редколлегией журнала о перспективах отечественного здравоохранения, тенденциях развития кардиологии и кардиохирургии, высказываться о проектах новых клинических рекомендаций, издаваемых под эгидой Российского кардиологического общества (по артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и острому коронарному синдрому). Редколлегия рассмотрит и ответит на все письма-мнения; самые интересные авторские взгляды, точки зрения и проблемные письма появятся на страницах журнала.

Главный редактор академик РАН
Л.С. Барбараш

УДК 616.12-616.8-008.64
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-6-14

АНАЛИЗ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19)

М.А. Хвостова, Е.Ю. Есина, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая 10, Воронеж, Российская Федерация, 394036

Основные положения

• В условиях текущей эпидемиологической ситуации значительный научный интерес представляет изучение выраженности психоэмоциональных нарушений у коморбидных больных гипертонической болезнью, перенесших COVID-19, и их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями, характеризующими течение заболеваний. У пациентов с гипертонической болезнью, перенесших COVID-19, выявлены деменция легкой степени выраженности и вероятная гериатрическая депрессия. Зафиксированы достоверные корреляционные связи между уровнем систолического артериального давления и стадией КТ-поражения легких, между уровнем диастолического артериального давления и средним баллом по гериатрической шкале депрессии, стадией КТ-поражения легких.

Актуальность	Данные современных исследований продемонстрировали более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных пожилого возраста, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, сахарный диабет и цереброваскулярную болезнь. Основой патогенеза действия COVID-19 является цереброваскулярная ишемия, возникающая в результате коагулопатии с повышенным риском тромботических осложнений, клиническим отражением которой служит формирование психических и эмоциональных нарушений в рамках постковидного синдрома.
Цель	Изучение выраженности психоэмоциональных нарушений у коморбидных пожилых пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), перенесших COVID-19.
Материалы и методы	Обследовано 40 больных ГБ в возрасте от 60 до 90 лет с коморбидной патологией. С учетом стадии КТ-поражения легких в результате COVID-19 пациенты разделены на две группы: первая группа – 17 больных ГБ с 1–2-й стадией поражения легких по данным КТ, вторая группа – 13 больных ГБ с 3-стадией по данным КТ. Группа контроля состояла из 10 пациентов с ГБ, не болевших COVID-19. Для выявления депрессии использовали гериатрическую шкалу депрессии. Для определения и оценки тяжести когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE).
Результаты	COVID-19 протекала тяжелее у больных второй группы, в которой число пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, было выше по сравнению с первой группой – 85 против 47% соответственно ($p = 0,009$). В постковидном периоде у больных второй группы, перенесших COVID-19 с 3-й стадией КТ-поражения легких, выявлены деменция легкой степени выраженности и вероятная гериатрическая депрессия. В постковидном периоде у больных первой группы, со стадией КТ-поражения легких 1–2, зарегистрированы недементные когнитивные нарушения. Выявлены достоверные корреляционные связи между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и длительностью лихорадки, наличием кислородной поддержки. Корреляционная взаимосвязь суммы баллов по гериатрической шкале депрессии и минимальной сатурации кислорода, уровня гемоглобина и лейкоцитов была умеренной отрицательной. Также обнаружена умеренная отрицательная взаимосвязь суммы баллов по шкале MMSE и миалгии. Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную отрицательную связь между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и шкале MMSE.

Для корреспонденции: *Елена Юрьевна Есина, elena.esina62@mail.ru; адрес: ул. Студенческая 10, Воронеж, Российская Федерация, 394036*

Corresponding author: *Elena Yu. Esina, elena.esina62@mail.ru; address: 10, Studentskaya St., Voronezh, Russian Federation, 394036*

Заключение Полученные результаты подтверждают данные литературы о развитии когнитивных и психоэмоциональных расстройств в раннем и отсроченном периодах COVID-19.

Ключевые слова Артериальная гипертензия • COVID-19 • Антигипертензивная терапия • Когнитивные нарушения • Депрессия

Поступила в редакцию: *16.03.2023;* ***поступила после доработки:*** *29.04.2023;* ***принята к печати:*** *17.05.2023*

ANALYSIS OF PSYCHOLOGICAL AND EMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH HYPERTENSION AFTER SUFFERING CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

M.A. Khvostova, E.Yu. Esina, Yu.A. Kotova, A.A. Zuikova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10, Studentskaya St., Voronezh, Russian Federation, 394036

Highlights

• The study of severity of psychological and emotional disorders in hypertensive patients with comorbidity who suffered COVID-19, as well as their association with clinical and laboratory indicators reflecting the course of diseases, is of high interest in the current epidemiological situation. Patients with hypertension who suffered COVID-19 presented with mild dementia and geriatric depression. Significant associations between systolic blood pressure and lung damage, between diastolic blood pressure and the average score on the geriatric depression scale, and lung damage were revealed.

Background Modern studies have highlighted a more severe course of the new coronavirus infection (COVID-19) in elderly patients with hypertension, diabetes mellitus and cerebrovascular disease. The basis of the pathogenesis of COVID-19 is cerebrovascular ischemia, which arose as a result of coagulopathy with an increased risk of thrombotic complications, the clinical reflection of which is the development of mental and emotional disorders as a part of the post-covid syndrome.

Aim To analyze the severity of psychological and emotional disorders in hypertensive patients with comorbidity who suffered COVID-19.

Methods The study included 40 patients with arterial hypertension (AH) and comorbid pathology, aged 60 to 90 years. Taking into account the lung damage due to COVID-19, the patients were divided into 2 groups: the group 1 included 17 AH patients with lung damage of grade 1–2 according to computed tomography, and the group 2 included 13 AH patients with grade 3 lung damage. The control group consisted of 10 AH patients who did not suffer COVID-19. The Statistica 6.0 program was used for statistical processing of the data.

Results According to our data, patients in the group 2 suffered a more severe clinical course of COVID-19, the number of AH patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) in the group 2 was higher (85%) compared with the group 1 (47%), ($p = 0.009$). In the post-covid period, AH patients in the group 2 who suffered COVID-19 and had grade 3 lung damage presented with mild dementia and geriatric depression. AH patients in the group 1 with grade 1–2 lung damage presented with mild cognitive impairment (cognitive impairment no dementia) in the post-covid period. The analysis revealed a significant correlation between the score on the geriatric depression scale and the duration of fever and oxygen support. Moreover, the results of the analysis indicate a moderately negative correlation between the score on the geriatric depression scale and the minimum oxygen saturation, hemoglobin and leukocyte levels, a moderately negative correlation between MMSE scores and myalgia, and a moderate negative relationship between the scores on the geriatric depression scale and MMSE scale.

Conclusion The results obtained confirm the data on the development of mental health disorders in short and long-term periods after COVID-19.

Keywords Arterial hypertension • COVID-19 • Antihypertensive therapy • Cognitive impairment • Depression

Received: *16.03.2023;* ***received in revised form:*** *29.04.2023;* ***accepted:*** *17.05.2023*

Список сокращений

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
ГБ – гипертоническая болезнь
ДАД – диастолическое артериальное давление
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КТ – компьютерная томография
САД – систолическое артериальное давление

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое респираторное заболевание, возбудителем которого является коронавирус SARS-CoV-2. Первые случаи заболевания зарегистрированы в декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР). В январе 2020 г. ВОЗ объявила вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение, а позднее, в марте 2020 г., заявила о пандемии [1]. Согласно исследованиям, при возникновении определенных условий вирус SARS-CoV-2 может не ограничиваться поражениями респираторного тракта и вызывать заболевания нервной системы [2]. Среди пациентов, перенесших COVID-19, задокументированы следующие неврологические симптомы: головная боль, головокружение, миалгия, аносмия, а также случаи возникновения энцефалопатии, инсульта, эпилептических припадков, рабдомиолиза и синдрома Гийена – Барре [2]. Кроме того, результаты исследований, проведенных китайскими учеными, доказали, что нарушения иммунной системы, вызванные COVID-19, могут приводить к психопатологии, а острый респираторный дистресс-синдром, обусловленный COVID-19, – к психиатрическим последствиям, например депрессии, тревоге, бессоннице и обсессивно-компульсивному расстройству [2]. Особое внимание заслуживают проявления цереброваскулярных заболеваний на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В исследованиях британских ученых отмечено, что более тяжелое течение COVID-19 характерно для больных пожилого возраста, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, сахарный диабет и цереброваскулярную болезнь [3]. Исследователи считают, что COVID-19 служит вероятной причиной цереброваскулярной ишемии, и в данных обстоятельствах уместно рассматривать связь инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с возникновением коагулопатии и повышенным риском тромботических осложнений, а клинически – с формированием психических и эмоциональных нарушений в рамках постковидного синдрома [2, 3]. Таким образом, значительный интерес представляет изучение выраженности психоэмоциональных нарушений у коморбидных больных, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), перенесших COVID-19, и их связи с клинико-лабораторными показателями.

Цель исследования – анализ выраженности психоэмоциональных нарушений у коморбидных больных ГБ пожилого возраста, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Проведено одномоментное проспективное исследование. Материалом для исследования послужили результаты обследования 40 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в БУЗ ВО «ВГП № 8» (Воронеж) с ГБ, в возрасте от 60 до 90 лет (средний возраст 67,4±8,8 года). Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения (№ 1 от 27.01.2022). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ устанавливали на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020» Российского кардиологического общества [4]. Все пациенты имели 2-ю стадию ГБ. Всем больным во время амбулаторного приема проведен клинический осмотр с изучением анамнеза ГБ, цереброваскулярной болезни, перенесенной инфекции COVID-19 (длительность выделения вируса, степень тяжести вирусной пневмонии, выраженность и длительность лихорадки, степень дыхательной недостаточности, наличие кислородной поддержки, прием лекарственных препаратов). Средний срок включения пациентов после перенесенного COVID-19 составил 16,1±4,6 сут. Проанализированы результаты лабораторных исследований: общего и биохимического анализа крови с определением С-реактивного белка, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы, показателей состояния свертывающей системы крови (фибриноген, Д-димер, протромбиновый индекс, активированное частич-

ное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение). Компьютерную томографию (КТ) легких проводили на приборе МСКТ Incisive Philips (64 среза) 2 раза, на 7–8-е и 20–22-е сут. COVID-19 . Для определения депрессии использовали гериатрическую шкалу депрессии [5]. Трактовка результатов осуществлена следующим образом: 0–4 балла – отсутствие депрессии, 5 и более баллов – вероятная депрессия. Для выявления и оценки тяжести возможных когнитивных нарушений применяли краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), по результатам которой 28–30 баллов означало отсутствие когнитивных нарушений, 25–27 баллов – недементные когнитивные нарушения, 20–24 балла – деменцию легкой степени выраженности, 11–19 баллов – умеренную деменцию, 0–10 баллов – тяжелую деменцию.

Пациенты разделены на две группы с учетом стадии поражения легких после COVID-19 по данным КТ: первая группа – 17 больных ГБ (средний возраст 67,17±9,96 года) с КТ-поражением легких 1–2-й стадии, вторая группа – 13 больных ГБ с КТ 3-й стадии (средний возраст 67,23±9,2 года). Группа контроля состояла из 10 пациентов с ГБ (68,0±6,87 года), не болевших COVID-19.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученной информации использована программа Statistica 6.0 (StatSoft, США). Нормальность распределения оценена с помощью критерия Шапиро – Уилка. Различия между группами определены с использованием критерия Манна – Уитни, различия считали достоверными при $p<0,05$. Признаки с распределением, отличным от нормального, описаны в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25-й и 75-й квартили. При сравнении качественных признаков использован критерий Пирсона χ^2. Корреляционные связи между исследуемыми параметрами изучены с помощью критерия Спирмена (коэффициент корреляции считали значимым при $p<0,05$).

Результаты

Пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту (p = 0,933). Среди больных первой и второй групп преобладали женщины – 11 (65%) и 10 (77%) человек соответственно. Мужчин, страдающих ГБ, в первой группе было 6 (35%) человек, во второй – 3 (23%). При оценке артериального давления установлены достоверные различия по уровню систолического артериального давления (САД) (p = 0,043): в группе больных ГБ, перенесших COVID-19 с поражением легких КТ 1–2, САД составило 145 [140; 146,5] мм рт. ст., в группе больных, перенесших COVID-19 с поражением легких КТ 3, – 150 [145; 163,5] мм рт. ст. Различия в уровне диастолического артериального давления (ДАД) между исследуемым группами были недостоверны (p = 0,053). ДАД у пациентов первой группы составило 85 [81; 88,5] мм рт. ст., у больных второй группы – 89,1 [85; 93] мм рт. ст. Длительность ГБ у пациентов первой и второй групп составила 13,5±7,7 и 13,3±7,2 года соответственно. Достоверных различий между группами по длительности ГБ не выявлено (p = 0,639).

САД у больных контрольной группы (не болевших COVID-19) составило 153,6 [147,5; 158,5] мм рт. ст., ДАД – 87,2 [82,5; 91,0] мм рт. ст., длительность ГБ – 13,2±8,2 года. Установлены достоверные различия между первой и контрольной группами по уровню САД (p = 0,017), недостоверные различия по уровню ДАД (p = 0,477). Различия между второй и контрольной группами по уровню САД (p = 0,703), ДАД (p = 0,605) и длительности ГБ (p = 0,657) статистически незначимы (рис. 1).

У больных контрольной группы баллы по шкалам гериатрической депрессии и MMSE составили 5 [4; 6] и 28 [27; 29] соответственно, что трактовалось, как вероятная гериатрическая депрессия и отсутствие когнитивных нарушений. Получены достоверные различия между первой и контрольной группами по шкале MMSE (p = 0,001) и недостоверные различия по гериатрической шкале депрессии (p = 0,345). Различия между второй и контрольной группами больных по гериатрической шкале депрессии были недостоверными (p = 0,955), по шкале MMSE – достоверными (p = 0,001). Вероятно, депрессию, выявленную у больных контрольной группы, можно объяснить присутствующим волнением пациентов за свое здоровье в период пандемии COVID-19.

Больные исследуемых групп не различались стадиями цереброваскулярной болезни (p = 0,755) и дисциркуляторной энцефалопатии (p = 0,819).

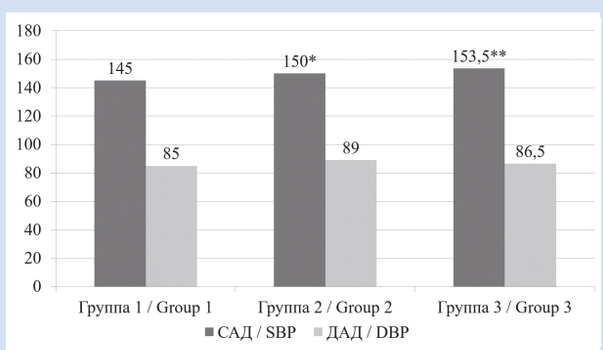


Рисунок 1. Значения САД и ДАД у больных исследуемых групп

Примечание: ** различия между 1-й и 2-й группами достоверны при p<0,05; ** различия между 1-й и 3-й группами достоверны при p<0,05; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.*

Figure 1. SBP and DBP in all groups

Note: ** – the differences between the 1st and 2nd groups are significant at p<0.05; ** – the differences between the 1st and 3rd groups are significant at p<0.05; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.*

Установлены достоверные различия между исследуемыми группами по шкале MMCE (p = 0,038). У больных ГБ первой группы выявлены недементные когнитивные нарушения (балл по шкале MMSE составил 26,0 [25,0; 27,0]), а у больных ГБ второй группы – деменция легкой степени выраженности (23,0 [21,0; 25,0] балла). Достоверных различий по шкале гериатрической депрессии между группами не установлено (p = 0,093), однако у пациентов первой группы балл составил 4,0 [2,0; 5,0], что соответствовало отсутствию депрессии, а у больных ГБ второй группы – 5,0 [4,0; 6,0], что указывало на вероятную депрессию (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа по данным клинического обследования мы выявили достоверные умеренные связи между уровнем САД и длительностью ГБ (r = 0,447; p<0,05), стадией цереброваскулярной болезни (r = 0,543; p<0,05), стадией поражения легких по данным КТ (r = 0,459; p<0,05). Также выявлены достоверные умеренные корреляционные связи между уровнем ДАД и САД (r = 0,621; p<0,05), стадией цереброваскулярной болезни (r = 0,496; p<0,05), средним баллом по гериатрической шкале депрессии (r = 0,543; p<0,05), стадией поражения легких согласно КТ (r = 0,419, p<0,05). Корреляционная взаимосвязь суммарного балла по шкале MMSE и наличия миалгии у пациентов исследуемых групп была достоверной отрицательной (r = –0,412; p<0,05), суммарного балла по шкале MMSE и суммарного балла по гериатрической шкале депрессии – достоверной отрицательной (r = –0,426; p<0,05), суммарного балла по шкале MMSE и длительности ГБ – также достоверной отрицательной (r = –0,411; p<0,05).

Анализ получаемой пациентами лекарственной терапии ГБ продемонстрировал достоверные различия между первой и второй группами по лечению ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (p = 0,009). Достоверных различий в приеме бета-адреноблокаторов между группами не установлено (p = 0,549). Также не определено достоверных различий между группами по приему тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (p = 0,119) и антагонистов кальция (p = 0,755). Достоверных различий между первой группой и группой контроля, второй группой и группой контроля по приему иАПФ не выявлено (p = 0,336 и p = 0,133 соответственно). В табл. 1 отражено количество больных исследуемых групп, принимающих гипотензивные препараты.

В табл. 2 представлены некоторые показатели клинического течения COVID-19 у пациентов исследуемых групп. Мы отметили достоверные отличия между группами по длительности лихорадки, минимальному значению сатурации кислорода в крови, зафиксированному у больного, наличию кислородной поддержки.

Достоверные корреляционные связи отмечены между суммарным баллом по шкале гериатрической депрессии и длительностью лихорадки (r = 0,519; p<0,05), значением минимальной сатурации кислорода в крови (r = –0,554; p<0,05), уровнем гемоглобина (r = –0,485; p<0,05), лейкоцитов (r = –0,438; p<0,05), аспартатаминотрансферазой (r = 0,453; p<0,05) и аланинаминотрансферазой (r = 0,365; p<0,05), уровнем креатинина (r = –0,406; p<0,05), уровнем мочевины (r = –0,425; p<0,05).

На следующем этапе проводили сравнение показателей общего, биохимического анализов крови и коагулограммы. Достоверных различий между группами по показателям состояния свертывающей системы крови и результатам психологического тестирования не отмечено. При анализе

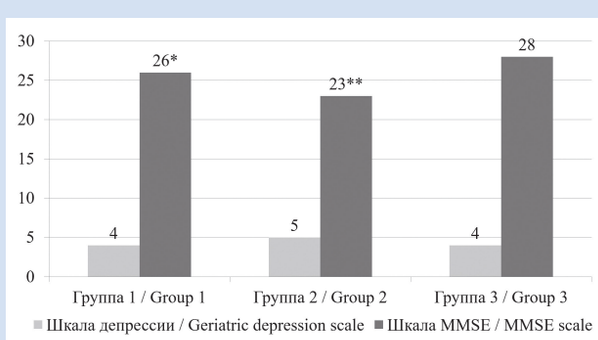


Рисунок 2. Показатели психоэмоционального статуса больных исследуемых групп
Примечание: ** различия между 1-й и 3-й группами достоверны при p<0,05; ** различия между 2-й и 3-й группами достоверны при p<0,05.*
Figure 2. Indicators of psychological and emotional state in all groups
Note: ** – the differences between the 1st and 3nd groups are significant at p<0.05; ** – the differences between the 2st and 3rd groups are significant at p<0.05.*

Таблица 1. Пациенты исследуемых групп, принимающие гипотензивные препараты
Table 1. Antihypertensive drugs prescribed to patients in the groups studied

Группа препаратов / Group of drugs	Группа 1 / Group 1 (n = 17), n (%)	Группа 2 / Group 2 (n = 13), n (%)	Группа 3 / Group 3 (n = 10), n (%)
иАПФ / ACE inhibitors	8 (47)	11 (85)	6 (60)
Бета-блокаторы / Beta blockers	2 (12)	1 (8)	0 (0)
Диуретики / Diuretics	5 (29)	6 (46)	0 (0)
Антагонисты кальция / Calcium channel blockers	1 (6)	3 (23)	2 (20)

Примечание: *иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*
Note: *ACE inhibitors – angiotensin-converting-enzyme inhibitors.*

состояния свертывающей системы крови установлены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню лактатдегидрогеназы (p = 0,020) и международного нормализованного отношения (p = 0,015) (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлены достоверные умеренные связи между значением лактатдегидрогеназы и стадией КТ-поражения легких (r = 0,535; p<0,05), количеством лейкоцитов периферической крови (r = 0,380; p<0,05), уровнем D-димера (r = 0,435; p<0,05); между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и длительностью лихорадки (r = 0,519; p<0,05), наличием кислородной поддержки (r = 0,442; p<0,05). Корреляционная взаимосвязь суммы баллов по гериатрической шкале депрессии и минимальной сатурации кислорода (r = –0,554; p<0,05), уровня гемоглобина (r = –0,486; p<0,05) и лейкоцитов (r = –0,437; p<0,05) была умеренной отрицательной. Также обнаружена умеренная отрицательная взаимосвязь суммы баллов по шкале MMSE и миалгии (r = –0,412; p<0,05). Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную отрицательную связь между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и шкале MMSE (r = –0,427; p<0,05).

Обсуждение

Пациенты исследуемых групп не достигли целевых уровней артериального давления в результате проводимой антигипертензивной терапии и достоверно различались по уровню САД, которое было выше у больных ГБ, перенесших COVID-19 с поражением легких 3-й стадии по данным КТ (вторая группа). По нашим данным, COVID-19 протекал тяжелее у больных второй группы, в которой число пациентов, принимавших иАПФ, было выше по сравнению с первой группой – 85 против 47% соответственно (p = 0,009). В настоящее время от-

Таблица 2. Показатели клинического течения COVID-19 у пациентов исследуемых групп
Table 2. Indicators of clinical course of COVID-19 in patients in the groups studied

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 17)	Группа 2 / Group 2 (n = 13)	p
Длительность выделения вируса, дни / Duration of virus isolation, days, Me [Q_{25}; Q_{75}]	14,0 [12,0; 19,0]	18,0 [14,0; 21,0]	0,211
Длительность лихорадки, дни / Duration of fever, days, Me [Q_{25}; Q_{75}]	4,0 [3,0; 5,0]	6,0 [4,0; 6,0]	0,028
Миалгия / Myalgia, n (%)	3 (18)	7 (54)	0,144
Аносмия / Anosmia, n (%)	5 (29)	1 (8)	0,221
Минимальное значение сатурации кислорода в крови / The minimum value of oxygen saturation in the blood, %, Me [Q_{25}; Q_{75}]	94,0 [91,0; 96,0]	88,0 [86,0; 94,0]	0,003
Кислородная поддержка / Oxygen support, n (%)	8 (47)	11 (85)	0,037

Таблица 3. Показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы в исследуемых группах
Table 3. Indicators of general and biochemical blood tests, and coagulograms in patients in the groups studied

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 17), Me [Q_{25}; Q_{75}]	Группа 2 / Group 2 (n = 13), Me [Q_{25}; Q_{75}]	p
Лейкоциты, 10^9г/л / White blood cells, 10^9g/L	7,3 [6,7; 9,4]	7,7 [6,6; 8,7]	0,722
Эритроциты, 10^{12} г/л / Red blood cells, 10^{12}g/L	4,4 [4,2; 4,7]	4,2 [4,1; 4,4]	0,111
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	138 [136,0; 147,0]	140,0 [129,0; 143,0]	0,615
Тромбоциты, 10^9 г/л / Thrombocyte, 10^9 g/L	228,0 [198,0; 299,0]	229,0 [197,0;310,0]	0,916
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hour	32,0 [30,0; 60,0]	30,0 [24,0; 45,0]	0,722
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	0,051 [0,048; 0,064]	0,057 [0,049; 0,061]	0,933
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	4,4 [3,9; 5,5]	4,6 [4,1; 5,3]	0,916
ЛДГ, Ед/л / LDG, units/L	363,0 [338,0; 398,0]	402,0 [372,0; 610,0]	0,020
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	41,5 [13,0; 78,0]	71,0 [25,0; 93,0]	0,272
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL	540,0 [510,0; 573,0]	560,0 [531,0; 579,0]	0,390
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	3,11 [3,04; 3,47]	3,34 [3,050; 3,40]	0,900
Протромбин / Prothrombin, %	100,0 [96,0; 104,0]	104,0 [100,0; 111,0]	0,122
АЧТВ, с / APTT, sec	30,0 [26,0; 32,0]	28,0 [27,0; 30,0]	0,615
МНО, Ед / INR, unit	1,0 [0,95; 1,05]	0,89 [0,87; 1,0]	0,015

Примечание: *АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МНО – международное нормализованное отношение; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.*
Note: *APTT – activated partial thromboplastin time; CRP – C-reactive protein; LDG – lactate dehydrogenase; INR – international normalized ratio; ESR – erythrocyte sedimentation rate.*

сутствуют убедительные данные о необходимости прекращения терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с целью более эффективного лечения новой коронавирусной инфекции. Однако известно, что ангиотензинпревращающий фермент облегчает проникновение вируса SARS-CoV-2 внутрь клетки-хозяина у больных ГБ и сахарным диабетом [3, 6]. Существующие результаты исследований о более высоком риске развития неблагоприятных исходов COVID-19 и более длительном течении COVID-19 у больных ГБ диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, а пациентов с ГБ, получающих препараты из группы иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина, рассматривать, как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния в случае заболевания COVID-19 [7]. В более ранних работах показана связь уровня фибриногена и Д-димера со степенью тяжести артериальной гипертензии в популяции взрослого неорганизованного городского населения [8].

В постковидном периоде у больных ГБ, перенесших COVID-19 с 3-й стадией КТ-поражения легких, выявлены психоэмоциональные нарушения: деменция легкой степени выраженности и вероятная гериатрическая депрессия. В постковидном периоде у больных ГБ со стадией КТ-поражения легких 1–2 зарегистрированы недементные когнитивные нарушения. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым наиболее частыми психоэмоциональными нарушениями в рамках постковидного синдрома являются когнитивные нарушения (12–55%), тревога (10–48%), депрессия (7–43%), которые, как правило, сочетаются между собой и образуют особый клинический астеноневротический синдром, сопровождающийся депрессией и когнитивной дисфункцией [9]. Недостатком работы является отсутствие данных о том, имели ли включенные в исследование пациенты когнитивные нарушения или депрессию до болезни. Однако отсутствие психоэмоциональных нарушений у больных контрольной группы позволяет предположить, что таких нарушений не было. Исследователи отмечают, что измененное обоняние у пациентов с COVID-19 следует изучать с точки зрения сигнала вовлечения центральной нервной системы. Доказаны следующие потенциальные механизмы в патогенезе поражения нервной системы, обусловленные COVID-19: прямое вирус-индуцированное поражение нервной ткани, поражение эндотелия капилляров, параинфекционные иммуноопосредованные механизмы, гипоксия и нарушения со стороны других органов и систем, вызванные активацией системного воспаления [2, 10, 11]. Исследователи отмечают, что в когорте пациентов с COVID-19 неврологические проявления были частыми, включая когнитивные нарушения, а когнитивные жалобы связаны с тревогой и депрессией [12–14]. По мнению исследователей, тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19 требует дальнейшего изучения [12].

Заключение

Выявлены достоверные корреляционные связи между уровнем САД и стадией КТ-поражения легких ($r = 0,459$; $p<0,05$), уровнем ДАД и средним баллом по гериатрической шкале депрессии ($r = 0,543$; $p<0,05$), стадией КТ-поражения легких ($r = 0,419$; $p<0,05$); между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и длительностью лихорадки ($r = 0,519$; $p<0,05$), наличием кислородной поддержки ($r = 0,442$; $p<0,05$). Корреляционная взаимосвязь суммы баллов по гериатрической шкале депрессии и минимальной сатурации кислорода ($r = –0,554$; $p<0,05$), уровня гемоглобина ($r = –0,486$; $p<0,05$) и лейкоцитов ($r = –0,437$; $p<0,05$) была умеренной отрицательной. Также обнаружена умеренная отрицательная взаимосвязь суммы баллов по шкале MMSE и миалгии ($r = –0,412$; $p<0,05$). Корреляционный анализ продемонстрировал умеренную отрицательную взаимосвязь между суммой баллов по гериатрической шкале депрессии и шкале MMSE ($r = –0,427$; $p<0,05$), что подтверждают данные литературы о развитии когнитивных и психоэмоциональных расстройств в раннем и отсроченном периодах COVID-19 [14]. Для принятия эффективных решений в планировании и проведении постковидной реабилитации необходимы дальнейшие исследования в данной области.

Конфликта интересов

М.А. Хвостова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Ю. Есина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Котова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Зуйкова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Хвостова Мария Анатольевна, студентка 604-й группы лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства

Author Information Form

Khvostova Maria A., Student, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N. Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6499-4521

здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6499-4521

Есина Елена Юрьевна, доктор медицинских наук профессор кафедры поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7048-9428

Esina Elena Y., PhD, Professor at the Department of Outpatient Treatment, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7048-9428

Котова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0236-2411

Kotova Yulia A., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Treatment, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0236-2411

Зуйкова Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой поликлинической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5378-4959

Zuikova Anna A., PhD, Professor, Head of the Department of Outpatient Treatment, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N.N. Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5378-4959

ORIGINAL STUDIES

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 13 (14.10.2021) Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://static-0.mInzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/origInal/BMP-13.pdf (дата обращения 15.03.2022)

2. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврлогические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. Лечащий врач. 2021. 2: 54-60. doi: 10.26295/os.2021.63.96.011

3. Shukla A.K., Banerjee M. AngiotensIn-ConvertIng-Enzyme 2 and RenIn- AngiotensIn System Inhibitors In COVID - 19 : An Update. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(2):129-139. doi: 10.1007/s40292-021-00439-9.

4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/GuidelInes/ClInic_rek_AG_2020.pdf (дата обращения 15.03.2022)

5. Старческая астения. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_SA.pdf (дата обращения 11.08.2022)

6. Reynolds H.R., Adhikari S., PulgarIn C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Hausvater A., Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I., Kunichoff D., Chen Y., Ogedegbe G., Hochman J.S., Reynolds H.R, et al. RenIn-AngiotensIn-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975

7. Елфимов Д.А., Елфимова И.В., Хамитова И.Р., Кутергина Т.И. Некоторые особенности течения артериальной гипертонии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) Медицинская наука и образование Урала. 2021; 22. 2(106): 75-79. doi:10.36361/1814-8999-2021-22-2-75-79.

8. Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Яровая Е.Б., Сторожилова А.Н., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Панченко Е.П. Д-димер, фибриноген и уровень артериального давления. Анализ популяции взрослого на-

селения Томка (исследование ЭССЕ-РФ). Атеротромбоз. 2014;2:19-24. doi:10.21518/2307-1109-2014-2-19-24.

9. Мосолов С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021; 3:2-23. doi 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.

10. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., КонрадиА.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВSARS-CoV-2). Кардиология. 2021;61(9):20-32. doi: 0.18087/cardio.2021.9.n1680.

11. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 5: 6–15. doi: 10.47407/kr2021.2.5.00064.

12. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., KrupInski J. Cognitive profile followIng COVID-19 Infection: ClInical predictors leadIng to neuropsychological impairment. BraIn BehavImmun Health. 2020;9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163.

13. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Брагина Г.И., Быкова Е.Е. Тактика антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19. Терапевтический архив. 2021;93(9):1125-1131. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201015

14. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):6-16 doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.

REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj Infekcii COVID-19. Versija 13 (14.10.2021) MInisterstva Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii. Available at: https://static-0.mInzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/origInal/BMP-13.pdf(accessed 15.03.2022) (In Russian)

2. Dem'janovskaja E.G., Kryzhanovskij S.M., Vasil'ev A.S., Shmyrev V.I. Nevrlogicheskieaspekty COVID-19. Taktika vedenija pacientov nevrologom s uchetom jepidemiologicheskoj situacii. Lechashhij vrach.2021. 2: 54-60. doi: 10.26295/os.2021.63.96.011 (In Russian)

3. Shukla A.K., Banerjee M. AngiotensIn-ConvertIng -Enzyme 2 and RenIn- AngiotensIn System Inhibitors In COVID - 19 : An Update. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2021;28(2):129-139. doi: 10.1007/s40292-021-00439-9.

4. Arterial hypertension In adults. ClInical guidelInes 2020. Available at: https://scardio.ru/content/GuidelInes/ClInic_rek_AG_2020.pdf (accessed 15.03.2022) (In Russian)

5. Starcheskaya-asteniya-klInicheskie-rekomendacii-2020. Available at:: https://rgnkc.ru/images/metod_materials/KR_SA.pdf (accessed 11.08.2022) (In Russian)

6. Reynolds H.R., Adhikari S., PulgarIn C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B., Hausvater A., Newman J.D., Berger J.S., Bangalore S., Katz S.D., Fishman G.I., Kunichoff D., Chen Y., Ogedegbe G., Hochman J.S., Reynolds H.R, et al. RenIn-AngiotensIn-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975

7. Elfimov D.A., Elfimova I.V., Khamitova I.R., KutergIna T.I. Some features of the course of arterial hypertension In patients undergoIng a new coronavirus Infection (COVID-19). Medical science and education of the Urals. 2021; 22. 2(106): 75-79. doi 10.36361/1814-8999-2021-22-2-75-79. (In Russian)

8. Dobrovol'skij A.B., Titaeva E.V., Jarovaja E.B., Storozhilova A.N., Trubacheva I.A., Serebrjakova V.N., Kaveshnikov V.S., Panchenko E.P. D-dimer, fibrInogen iuroven' arterial'nogo davlenija. Analiz populjacii vzroslogo naselenija Tomka (issledovanie JeSSE-RF). Aterotromboz = Atherothrombosis. 2014;2:19-24. doi:10.21518/2307-1109-2014-2-19-24. (In Russian)

9. Mosolov, S. Long-term psychiatric sequelae of SARS-COV-2 Infection. Current Therapy of Mental Disorders. 2021; 3: 2–23. doi 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001. (In Russian)

10. Tarlovskaja E.I., Arutjunov A.G., KonradiA.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N. et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). Kardiologiia.2021;61(9):20-32. doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1680.(In Russian)

11. Trukhan D.I., Davydov E.L., Chusova N.A., Chusov I.S. Opportunities of the therapist in prevention and at the rehabilitation stage after new coronaviral infection (COVID-19) in comorbid patients with arterial hypertension. Clinical review for general practice. 2021; 5: 6–15. doi: 10.47407/kr2021.2.5.00064. (In Russian)

12. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., KrupInski J. Cognitive profile followIng COVID-19 Infection: ClInical predictors leadIng to neuropsychological impairment. BraIn BehavImmun Health. 2020;9:100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163.

13. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Y.N., Bragina G.I., Bykova E.E. Tactics of antihypertensive therapy during COVID-19 pandemic. Terapevticheskii arkhiv. 2021;93(9):1125-1131. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201015 (In Russian)

14. Bazdyrev E.D. Coronavirus disease: a global problem of the 21st century. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(2):6-16 doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16. (In Russian)

Для цитирования: *Хвостова М.А., Есина Е.Ю., Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Анализ психоэмоционального статуса пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-6-14*

To cite: *Khvostova M.A., Esina E.Yu., Kotova Yu.A., Zuikova A.A. Analysis of psychological and emotional state of patients with hypertension after suffering coronavirus infection (COVID-19). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 6-14. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-6-14*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-15-26

БИМАММАРНОЕ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ: ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ

А.В. Фролов, Н.И. Загородников, Р.С. Тарасов, С.В. Иванов, Л.С. Барбараш

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Бимаммарное коронарное шунтирование представляет собой один из эффективных методов прямой реваскуляризации миокарда. Однако до сих пор результаты процедуры противоречивы, несмотря на мировую тенденцию применять большее количество аутоартериальных кондуитов.

• Настоящее исследование отражает более чем пятнадцатилетние результаты использования этого метода в хирургическом лечении ишемической болезни сердца. Выводы, полученные в ходе анализа, подтверждают необходимость активнее применять обе внутренние грудные артерии.

Цель	Оценить результаты бимаммарного коронарного шунтирования (БиМКШ) по данным более чем 15-летнего наблюдения.
Материалы и методы	Обследованы 232 пациента, поступившие в кардиохирургическое отделение для проведения коронарного шунтирования (КШ). Все пациенты разделены на две группы в зависимости от использования одной или двух внутренних грудных артерий. В первую и вторую группы вошло равное количество больных – по 116 (50%) в каждой. Оценены результаты отдаленного (более 15 лет) послеоперационного периода.
Результаты	БиМКШ сопоставимо со стандартным КШ по таким серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, как повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, а также по комбинированной конечной точке, представленной инфарктом миокарда, инсультом, повторной реваскуляризацией миокарда, смертью пациента или их сочетанием. Вместе с тем БиМКШ превосходит стандартное КШ в свободе от инфаркта миокарда, случаях смерти от любых причин, демонстрируя более высокую продолжительность жизни больных после операции (p = 0,011), а также улучшает фракцию выброса левого желудочка и снижает функциональный класс стенокардии напряжения. Кроме этого, в настоящем исследовании установлено, что выраженность атеросклероза в коронарных артериях ниже после шунтирования аутоартериальными кондуитами, что, вероятно, связано с их коронаропротективным действием.
Заключение	БиМКШ является безопасной процедурой, сравнимой с классическим КШ, однако демонстрирует более благоприятные отдаленные клинические и ангиографические результаты.
Ключевые слова	Отдаленный послеоперационный период • Бимаммарное коронарное шунтирование • Отдаленные результаты

Поступила в редакцию: *03.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.06.2023;* ***принята к печати:*** *05.07.2023*

BILATERAL INTERNAL THORACIC ARTERY GRAFTING: FIFTEEN YEARS OF EXPERIENCE

A.V. Frolov, N.I. Zagorodnikov, R.S. Tarasov, S.V. Ivanov, L.S. Barbarash

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

Highlights

• Bilateral internal thoracic artery (BITA) grafting is one of the most effective methods of direct

Для корреспонденции: *Алексей Витальевич Фролов, kjerne@yandex.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Aleksey V. Frolov, kjerne@yandex.ru; address: 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

myocardial revascularization. However, its results are still contradictory, despite the worldwide trend to use more autogenous arterial conduits.

• This study involves more than fifteen years of data in the use of BITA in Kuzbass in coronary artery disease surgery. The findings presented in the course of the analysis confirm the need to use both internal mammary arteries more actively.

Aim	To analyze long-term results of BITA grafting in terms of more than 15 years follow-up.
Methods	The study included 232 patients who were admitted at the Cardiac Surgery Department for coronary artery bypass grafting (CABG). All patients were divided into 2 groups depending on usage of single or bilateral internal thoracic artery conduits. Both groups included an equal number of patients 116 (50%). Long-term results were assessed in terms of more than 15 years follow-up.
Results	BITA grafting is comparable with CABG in such major adverse cardiac and cerebrovascular events as repeated myocardial revascularization, stroke, and in combined endpoint such as myocardial infarction (MI), stroke, repeated myocardial revascularization, or patient's death within 15 years. However, the BITA group is superior to the CABG group in freedom from MI, all-cause deaths, showing a higher life expectancy after surgery (p = 0.011), and improved left ventricular ejection fraction and decreased functional class of angina. Moreover, in the present research it was confirmed that the severity of atherosclerosis in the coronary arteries is lower after bypassing with autogenous arterial conduits.
Conclusion	BITA is safe procedure comparable with CABG, however, it has more advantageous long-term clinical and angiographic results.
Keywords	Long-term follow-up • Bilateral internal thoracic artery grafting • Outcome

Received: *03.05.2023;* ***received in revised form:*** *14.06.2023;* ***accepted:*** *05.07.2023*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование
БПВ – большая подкожная вена
ВГА – внутренняя грудная артерия
ВТК – ветвь тупого края
ИМ – инфаркт миокарда
КА – коронарная артерия

Введение

В настоящее время бимаммарное коронарное шунтирование (БиМКШ) успешно применяют во многих сердечно-сосудистых центрах по всему миру, причем как при стандартных хирургических, так и малоинвазивных вмешательствах [1]. Доказано, что использование БиМКШ в варианте anaortic technique уменьшает количество инсультов в послеоперационном периоде [2], кроме этого, внутренние грудные артерии (ВГА) в качестве кондуитов обладают особым защитным действием в отношении коронарных артерий (КА), что, как предполагается в рамках недавно предложенной концепции морфофункциональной системы кондуит-артерии, может улучшать перфузию самого миокарда, отражая общее кардиопротективное воздействие [3–5]. Согласно крупному проспективному рандомизированному исследованию ART (Arterial Revascularization Trial), результаты которого опубликованы D. Taggart и коллегами в 2019 г., КШ с использованием двух ВГА демонстрировало сопоставимые результаты с КШ, при котором применяли одну ВГА, в отношении случаев смерти от любой причины в сроки до 10 лет [6]. Однако также в литературе представлены результаты, свидетельствующие о превосходстве БиМКШ над стандартным подходом: в частности, это работы под руководством W. Shi (2015), J. De Simone (2018), T. Schwann, 2018 и Z. Samadashvili (2019) [7]. Несмотря на преимущества БиМКШ, частота использования данной техники сохраняется невысокой. Так, в США показатель составляет 4,1% всех проводимых КШ, в Европе – 12%, в Австралии – 12,6%, в Японии – 30%, а в России – 11,4% [8, 9]. Среди факторов, ограничивающих применение обеих ВГА, в первую очередь принято выделять сахарный диабет, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких, женский пол и возраст, которые главным образом связаны с возможными раневыми осложнениями [10]. Неоднозначность результатов и продолжающиеся дискуссии в отношении безопасности и эффективности БиМКШ

способствовали анализу собственного 15-летнего опыта выполнения данного вмешательства.

Цель исследования – оценить отдаленные (более 15 лет) результаты применения технологии биммарного коронарного шунтирования.

Материалы и методы

В одноцентровое обсервационное ретроспективное и контролируемое исследование вошли 232 пациента, которым проведено КШ двумя основными хирургическими бригадами НИИ КПССЗ в период с февраля 2004 г. по декабрь 2006 г. с использованием технологии БиМКШ, а также стандартного КШ с применением одной ВГА в сочетании с другими кондуитами в виде аутовены или аутоартерии. В группу БиМКШ методом сплошной выборки были включены все доступные для анализа пациенты из числа тех, чья медицинская документация на момент проведения оперативного вмешательства в полном объеме была найдена в архиве учреждения за указанный ранее период. Контрольная группа, или группа аортокоронарного шунтирования (АКШ), сформирована методом копи-пар, то есть с помощью уравновешивания выборок в виде парных сочетаний или подбора для каждого больного с БиМКШ парного пациента из числа оперированных по технологии АКШ по основным клинико-анамнестическим показателям. Таким образом, все больные в зависимости от хирургической технологии разделены на две группы. В первую группу (БиМКШ) включены 116 (50%) пациентов, которым выполнено КШ с изолированным использованием обеих ВГА либо их сочетание с другими кондуитами в виде фрагментов большой подкожной вены (БПВ) и/или лучевой артерии. Во вторую группу (АКШ) вошло такое же количество больных – 116 (50%), а шунтирование проведено с применением только одной ВГА и в сочетании с аутовеной или аутоартерией. Все 348 ВГА в обеих группах использованы как шунты *in situ*. Средний период наблюдения составил 15,7±0,67 (от 15 до 17) года. Средний показатель по шкале EuroScore II зарегистрирован на уровне 1,1 [0,75; 1,48] (от 0,50 до 11,74) балла, статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Обе группы больных были сопоставимы по основным дооперационным клинико-анамнестическим и некоторым инструментальным показателям (табл. 1). Однако пациенты группы БиМКШ чаще имели такие факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза, как артериальная гипертензия – 114 (98,27%) против 98 (84,48%) случаев ($p<0,05$), курение – 47 (40,51%) против 27 (23,27%) случаев ($p<0,05$), а также отягощенную наследственность – 39 (33,62%) против 9 (7,75%) случаев ($p<0,05$) (табл. 2).

По данным предоперационной коронарной

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические и инструментальные характеристики исследуемых больных
Table 1. Main clinical, anamnestic and instrumental characteristics in both groups

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 116 (50%)	АКШ / CABG, n = 116 (50%)	p
Средний возраст, лет / Mean age, years, Me [25%, 75%]	53 [49; 56,75]	53 [49; 59]	0,211
Мужчины / Men, n (%)	109 (93,96)	109 (93,96)	1,000
Женщины / Women, n (%)	7 (6,03)	7 (6,03)	1,000
ФК стенокардии / Angina class, Me [25%; 75%]	3 [3; 3,75]	3 [3; 3]	0,131
Нестабильная стенокардия и течение подострого ИМ / Unstable angina and subacute MI, n (%)	13 (11,2)	12 (10,34)	0,999
Постинфарктный кардиосклероз / Post-infarction cardiosclerosis, n (%)	93 (80,17)	99 (85,34)	0,384
ЧКВ / PCI, n (%)	3 (2,58)	9 (7,75)	0,135
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke, n (%)	6 (5,17)	8 (6,89)	0,783
Каротидная эндартерэктомия / Carotid endarterectomy, n (%)	4 (3,44)	4 (3,44)	1,000
Реконструктивные операции на артериях нижних конечностей / Reconstructive surgery on the lower extremities arteries, n (%)	1 (0,86)	0 (0,00)	0,999
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	4 (3,44)	6 (5,17)	0,748
ФК ХСН / Heart failure NYHA class, Me [25%, 75%]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,765
ФВ ЛЖ / Left ventricle ejection fraction, %, Me [25%, 75%]	62 [52; 67]	60 [52; 65]	0,099
ХОБЛ / COPD, n (%)	7 (6,03)	11 (9,48)	0,462
Варикозное расширение вен нижних конечностей / Varicose veins, n (%)	6 (5,17)	8 (6,89)	0,783

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – биммарное коронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *AF – atrial fibrillation; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting, CABG – coronary artery bypass grafting; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; HF – heart failure; LVEF – left ventricle ejection fraction; MI – myocardial infarction; NYHA – New-York Heart Association; PCI – percutaneous coronary intervention.*

ангиографии оценена встречаемость окклюзионно-стенотического поражения для основных КА. Различия получены только в бассейне ветви тупого края (ВТК), поражение которой чаще зарегистрировано в группе АКШ (67 (57,75%) против 50 (43,1%) случаев, p<0,05), а также в бассейне диагональной ветви, чаще пораженной в группе БиМКШ (45 (38,79%) против 29 (25%) случаев, p<0,05). Вместе с тем группы были сопоставимы по шкале SYNTAX, которая отражала исходную тяжесть поражения коронарного русла (табл. 3).

Количество вмешательств в группах, проводимых по технологии on-pump, off-pump и off-clamp, достоверно не различалось. Время искусственного кровообращения и пережатия аорты также оказалось равным, однако продолжительность операции была выше в группе БиМКШ (335 [320; 380] против 250 [238; 420] мин, p<0,05). Частота встречаемости секвенциального анастомоза, коррекции аневризмы левого желудочка, поражений клапанов сердца, применения внутриаортального баллонного контрпульсатора, а также объем кровопотери у пациентов после БиМКШ и АКШ были сопоставимы. Индекс реваскуляризации при этом был выше в группе БиМКШ (3 [3; 4] против 3 [3; 3], p<0,05), несмотря на то что Y-образный графт встречался достоверно чаще в группе контроля (27 (23,27%) против 7 (6,03%) случаев, p<0,05) (табл. 4).

Наряду с главной целью исследования в госпитальном периоде группы также оценены по таким осложнениям, как желудочно-кишечные кровотечения, острый панкреатит, перитонит, госпитальная пневмония, проявления острой сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности, синдрома полиорганной недостаточности, инфаркт миокарда (ИМ), повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, кардиоваскулярная смерть и раневые осложнения.

В отдаленном послеоперационном периоде группы проанализированы по таким первичным конечным точкам, как ИМ, повторная реваскуляризация миокарда в виде чрескожного коронарного вмешательства и повторного АКШ, инсульт и смерть от любых причин. Последнюю конечную точку трактовали именно так ввиду отсутствия точных данных о некоторых больных в период их наблюдения. На основе этого мы также оценивали комбинированную конечную точку, а в качестве вторичных или суррогатных рассматривали увеличение или уменьшение фракции выброса левого

Таблица 2. Факторы риска развития и прогрессирования атеросклероза в исследуемых группах
Table 2. Risk factors of atherosclerosis development and progression in patients of both groups

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 116 (50%)	АКШ / CABG, n = 116 (50%)	p
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	114 (98,27)	98 (84,48)	0,000
Сахарный диабет / Diabetes, n (%)	13 (11,2)	16 (13,79)	0,691
Избыточная масса тела / Overweight, n (%)	85 (73,27)	79 (68,1)	0,470
Индекс массы тела / Body mass index, M±SD	28,1±3,63	28,25±3,75	0,760
Курение / Smokers, n (%)	47 (40,51)	27 (23,27)	0,007
Отягощенная наследственность / Complicated heredity, n (%)	39 (33,62)	9 (7,75)	0,000
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	22 (18,96)	29 (25)	0,520

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

Таблица 3. Частота встречаемости поражения коронарных артерий и оценка по шкале SYNTAX по данным предоперационной коронарной ангиографии в исследуемых группах
Table 3. Average percentage of total coronary artery stenosis and SYNTAX score according to preoperative coronary angiography data in both groups

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 116 (50%)	АКШ / CABG, n = 116 (50%)	p
Ствол ЛКА / LCA trunk, n (%)	18 (15,51)	20 (17,24)	0,859
Передняя нисходящая артерия / Anterior descending artery, n (%)	114 (98,27)	110 (94,82)	0,280
Диагональная ветвь / Diagonal branch, n (%)	45 (38,79)	29 (25)	0,034
Огибающая артерия / Circumflex artery, n (%)	62 (53,44)	57 (49,13)	0,599
Ветвь тупого края / Obtuse marginal artery, n (%)	50 (43,1)	67 (57,75)	0,035
Интермедиарная артерия / Intermediate artery, n (%)	15 (12,93)	7 (6,03)	0,115
Правая коронарная артерия / Right coronary artery, n (%)	101 (87,06)	99 (85,34)	0,849
SYNTAX, баллы / score, Me [25%; 75%]	27,25 [21,63; 34,88]	27,75 [22; 33,88]	0,989

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; ЛКА – левая коронарная артерия.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; LCA – left coronary artery; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

желудочка и функционального класса стенокардии напряжения. Данные получали путем анализа медицинской документации, осуществления телефонных звонков и подробной беседы с пациентами или их родственниками, а также из официальных обращений в Федеральную миграционную службу по Кемеровской области.

Кроме этого, части пациентов – 102 человека (44% общей выборки) – проведена коронарная ангиошунтография как в экстренном, в связи с острыми коронарными событиями, так и плановом порядке, в средние сроки наблюдения 10,2±2,99 (от 4 до 17) года. При этом 49 (48%) больным исследование выполнено после БиМКШ, 53 (52%) – после АКШ. Изучены ангиограммы с применением визуального анализа, а также шкал SYNTAX и GensiniScore. Последняя позволила исследовать тяжесть атеросклеротического поражения КА на основе учета степени стеноза, локализации и наличия коллатералей [11].

Статистический анализ

Формирование базы данных проведено в Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Статистическая обработка материала осуществлена с использованием пакетов статистических программ Statistica версии 10.0.1011.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism версии 8.0.2 (GraphPad Software, США). Количественные данные проверяли на нормальность распределения методом одновыборочного критерия типа Колмогорова – Смирнова. Если при его расчете получали $p \leq 0,05$, гипотезу о нормальности распределения отвергали. Для выявления статистических различий нормально распределенных данных двух независимых выборок применяли параметрическую статистику в виде t-критерия Стьюдента. В случае отличного от нормального распределения для выявления статистических различий двух независимых выборок использовали непараметрическую статистику в виде U-критерия Манна – Уитни, при пограничном значении p анализ дополняли применением двухвыборочного критерия типа Колмогорова – Смирнова; при сравнении двух зависимых выборок применяли t-критерий знаковых рангов Уилкоксона. Для анализа различий качественных (бинарных) данных использовали χ^2 критерий согласия Пирсона с поправкой Йетса, в случае ожидаемых значений в четырехпольной таблице 10 и менее – точный тест Фишера. При анализе различий качественных (порядковых) данных использовали U-критерий Манна – Уитни. Количественные данные представляли в формате M±SD, где M (mean) – среднее значение (степенная средняя величина), SD (standard deviation) – стандартное отклонение, а также в виде Me [25%, 75%] в случае распределения, отличного от нормального, где Me (median) – медиана (структурная средняя величина), [25%; 75%] – интерквартильный размах (квартиль Q1 = 25-й процентиль, квартиль Q3 = 75-й процентиль); качественные (бинарные) – в виде процентного отношения n (%). Кроме этого, построены кривые выживаемости по методу множительной оценки Каплана – Майера. Вероятность ошибки первого рода принимали за 5%. Различия между группами признавали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Таблица 4. Интраоперационные показатели в исследуемых группах
Table 4. Intraoperative indicators in both groups

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 116 (50%)	АКШ / CABG, n = 116 (50%)	p
Искусственное кровообращение / Extracorporeal circulation, n (%)	99 (85,34)	106 (91,37)	0,218
На работающем сердце / Off-pump, n (%)	16 (13,79)	9 (7,75)	0,203
ИК на работающем сердце / Off-clamp, n (%)	1 (0,86)	1 (0,86)	1,000
Время ИК, мин / EC time, min, Me [25%; 75%]	105,5 [85; 130]	103 [85,5; 120]	0,363
Время пережатия аорты, мин / Aortic compression time, min, Me [25%; 75%]	71,5 [55; 91,75]	70 [56; 88,25]	0,472
Продолжительность операции, мин / Duration of operation, min, Me [25%; 75%]	335 [320; 380]	250 [238; 420]	0,000
Количество кардиоплегий / The number of cardioplegias, Me [25%; 75%]	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,221
Y-образный графт / Y-shaped graft, n (%)	7 (6,03)	27 (23,27)	0,000
Секвенциальный анастомоз / Sequential anastomosis, n (%)	1 (0,86)	4 (3,44)	0,369
Коррекция аневризмы ЛЖ / LV aneurysm repair, n (%)	10 (8,62)	16 (13,79)	0,298
Коррекция поражений клапанов сердца / Heart valves surgery, n (%)	2 (1,72)	2 (1,72)	1,000
ВАБК / IABP, n (%)	4 (3,44)	1 (0,86)	0,369
Кровопотеря, мл / Blood loss, mL, Me [25%; 75%]	600 [500; 800]	500 [500; 700]	0,148
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, n, Me [25%; 75%]	3 [3; 4]	3 [3; 3]	0,022

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; ВАБК – внутриаортальный баллонный контрпульсатор; ЛЖ – левый желудочек.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; IABP – intra-aortic balloon counterpulsation; LV – left ventricular; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

Результаты

В госпитальном периоде у пациентов сравниваемых групп отмечены схожие показатели ранних послеоперационных осложнений. Такие значимые сердечно-сосудистые события, как инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, ИМ и кардиоваскулярная смерть, наряду с раневыми осложнениями, а также осложнениями со стороны других органов и систем, встречались с одинаковой частотой в обеих группах, с учетом равнозначности двух хирургических технологий в этот период (табл. 5).

В отдаленном периоде наблюдения обнаружен ряд существенных статистически значимых различий в группах – как в отношении шунтируемого коронарного русла, так и результатов оперативного лечения.

Исходно группы были сопоставимы как по шкале SYNTAX (27,5±7,63 против 29,63±10,55 балла, p = 0,248), так и по шкале GensiniScore (72 [43,5; 99,5] против 64 [44; 106] баллов, p = 0,884). В отдаленном периоде средний показатель по шкале SYNTAX составил 4 [0; 48] (от 0 до 48) балла, по шкале GensiniScore – 157,2±67,05 (от 44 до 347) балла. Комбинированный показатель дисфункции шунтов в виде их стеноза и окклюзии был также сходным в группах, как и среднее число дисфункций (45 в первой, 49 во второй). Кроме этого, выраженность атеросклеротического поражения, как самих шунтов, шунтируемых КА, так и всех КА, по шкалам GensiniScore и SYNTAX в отдаленном периоде также была сопоставима среди пациентов, перенесших БиМКШ и АКШ. Однако в ходе дополнительного сравнительного анализа с использованием шкалы GensiniScore атеросклеротического поражения шунтированных КА одной и той же локализации функционирующими аутоартериальными (ВГА) или аутовенозными (БПВ) кондуитами (система «кондуит-артерия») установлено, что оно менее выражено в бассейне ВТК среди пациентов группы БиМКШ, где в качестве шунтов применяли ВГА (4 [0; 17] против 32 [2; 32] баллов, p<0,05). При этом прирост в процентном соотношении относительно изначальной степени поражения (12 [4; 16] против 8 [4; 26], p = 0,947) составил для ВГА – ВТК 21,05%, для БПВ – ВТК – 102,87%. При оценке динамики нарастания поражения до и после операции в бассейне ВТК также установлено, что оно не различалось для зависимых групп в случае использования ВГА и было достоверно выше после шунтирования ВТК БПВ (ВТК (БиМКШ) против ВГА-ВТК (БиМКШ), p = 0,125 / ВТК (АКШ) против БПВ-ВТК (БиМКШ), p = 0,0002). По правой коронарной артерии группы не различались. Такие КА, как диагональная ветвь, огибающая артерия, задняя межжелудочковая артерия и заднебоковая ветвь, были статистически нерепрезентативны, а поэтому не вошли в указанный анализ. Кроме этого, передняя нисходящая артерия также не изучена в силу того, что абсолютное большинство этих КА шунтировано ВГА в обеих группах (табл. 6 и рис. 1).

Ввиду объективных причин и длительного периода наблюдения (в раннем послеоперационном

Таблица 5. Ранние послеоперационные показатели и осложнения в исследуемых группах
Table 5. Early postoperative indicators and complications in both groups

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 116 (50%)	АКШ / CABG, n = 116 (50%)	p
Желудочно-кишечные кровотечения / Gastrointestinal bleeding, n (%)	5 (4,31)	2 (1,72)	0,445
Панкреатит / Pancreatitis, n (%)	1 (0,86)	0	0,999
Перитонит / Peritonitis, n (%)	1 (0,86)	1 (0,86)	1,000
Пневмония / Pneumonia, n (%)	27 (23,27)	32 (27,58)	0,546
Сердечная недостаточность / Heart failure, n (%)	12 (10,34)	7 (6,03)	0,338
Дыхательная недостаточность / Respiratory insufficiency, n (%)	5 (4,31)	4 (3,44)	0,999
Почечная недостаточность / Renal failure, n (%)	3 (2,58)	3 (2,58)	1,000
СПОН / MOFS, n (%)	6 (5,17)	2 (1,72)	0,280
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	3 (2,58)	3 (2,58)	1,000
Инсульт / Stroke, n (%)	2 (1,72)	1 (0,86)	0,999
Повторная реваскуляризация миокарда / Repeated myocardial revascularisation, n (%)	0	0	0
Кардиоваскулярная смерть / Cardiovascular death, n (%)	4 (3,44)	4 (3,44)	1,000
Комбинированная конечная точка / Combined end point, n (%)	6 (5,17)	6 (5,17)	1,000
Раневые осложнения / Wound complications, n (%)	13 (11,2)	8 (6,89)	0,360

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; СПОН – синдром полиорганной недостаточности.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; MOFS – multiple organ failure syndrome; BITA – bilateral internal thoracic artery grafting.*

периоде 8 пациентов имели летальный исход, в последующем у 61 отсутствовали необходимые данные относительно конечных точек, а об 11 не было доступной информации) общая численность выборки редуцирована до 152 больных (78 (51,3%) в первой и 74 (48,7%) во второй группах). Таким образом, охват группы БиМКШ составил 67,2%, АКШ – 64%, а всех больных – 65,52%.

Лекарственная терапия в отдаленном периоде включала такие препараты, как антиагреганты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, антагонисты кальциевых каналов, статины, антиаритмики, нитраты, различные диуретики и антикоагулянты. Достоверных различий между группами не выявлено (табл. 7).

При оценке некоторых показателей и конечных точек в отдаленном послеоперационном периоде выявлено, что пациенты группы АКШ достоверно чаще оперированы по поводу атеросклеротического поражения сонных артерий (14 (18,91%) против 5 (6,41%) случаев, p<0,05), чаще имели ИМ (19 (25,67%) против 7 (8,97%) случаев, p<0,05), а также умирали от любых причин (26 (34,66%) против 14 (17,94%) случаев, p<0,05). Кроме этого, больные группы БиМКШ сохраняли более высокую фракцию выброса левого желудочка (55 [49; 60,25] против 50 [34,5; 57] %, p<0,05) и более низкий функциональный класс стенокардии напряжения (1 [0; 2] против 2 [1; 2], p<0,05) (табл. 8).

Исходя из показателей летальности, а также на основании времени дожития до наступления неблагоприятного события в отдаленном послеоперационном периоде построены графические кривые выживаемости, которые наглядно показывают, что первичная конечная точка в виде смерти от любых причин достоверно реже отмечена в группе БиМКШ в сравнении с группой АКШ. При этом количество выживших пациентов от всех исследуемых в отдаленном послеоперационном периоде составило 112 (73,9%), из них в первой группе – 64 (82,06%), во второй – 48 (65,34%) (p = 0,011) (рис. 2).

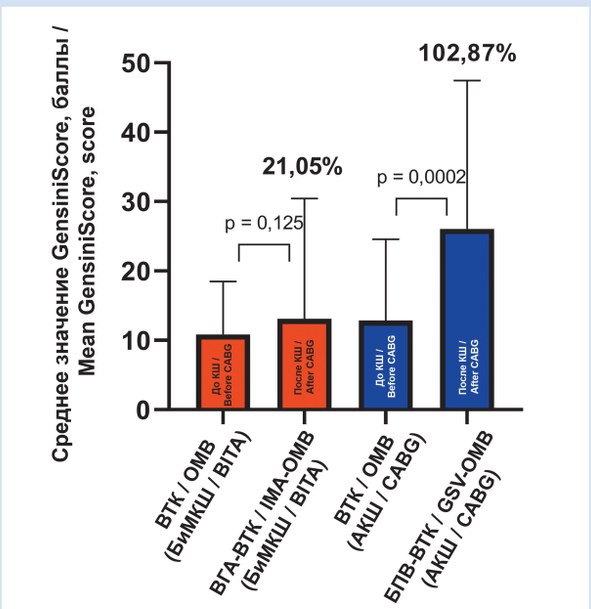


Рисунок 1. Процент прироста атеросклеротического поражения в системе «функционирующий шунт – ветвь тупого края»
Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; БПВ – большая подкожная вена; ВГА – внутренняя грудная артерия; ВТК – ветви тупого края.*
Figure 1. Percentage of increase in atherosclerotic lesions in the system "functioning graft – obtuse marginal branch"
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; GSV – great saphenous vein; IMA – internal mammary artery; OMB – obtuse marginal branch; BITA – bilateral internal thoracic artery grafting.*

Таблица 6. Данные коронарной ангиошунтографии в отдаленном периоде в зависимости от вида хирургической технологии
Table 6. Coronary shuntography data in the long-term period depending on the type of surgical technique

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 49 (48%)	АКШ / CABG, n = 53 (52%)	p
Комбинированный показатель дисфункции шунтов / Combined measure of graft dysfunction, n (%)	31 (63,26)	34 (64,15)	0,909
Среднее число дисфункций шунтов / Mean graft dysfunction, Me [25%; 75%]	1 [0; 1,5]	1 [0; 1]	0,999
GensiniScore для всех шунтов / GensiniScore for all grafts, баллы / score, Me [25%; 75%]	32 [0; 48]	32 [0; 32]	0,772
GensiniScore для шунтируемых КА, баллы / GensiniScore for bypassed coronary arteries, score, Me [25%; 75%]	120 [89; 199]	146 [112,5; 194]	0,211
GensiniScore для всех КА, баллы / GensiniScore for all coronary arteries, score	147,2±67,01	166,4±66,37	0,148
SYNTAX поздний, баллы / late SYNTAX, score, Me [25%; 75%]	4 [0; 12]	4 [0; 14,75]	0,545
GensiniScore для шунтируемой ВТК (кондуит-артерия) / GensiniScore for bypassed OMB, баллы / score, Me [25%; 75%]	4 [0; 17]	32 [2; 32]	0,027
GensiniScore для шунтируемой ПКА (кондуит-артерия) / GensiniScore for bypassed RCA, баллы / score, Me [25%; 75%]	36 [16; 64]	40 [32; 64]	0,588

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; ВТК – ветви тупого края; КА – коронарные артерии; ПКА – правая коронарная артерия.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; OMB – obtuse marginal branch; RCA – right coronary artery; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

Таблица 7. Лекарственная терапия в зависимости от вида хирургической технологии
Table 7. Current medicinal therapy depending on the type of surgical technique

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 78 (51,3%)	АКШ / CABG, n = 74 (48,7%)	p
Ацетилсалициловая кислота / Aspirin, n (%)	60 (76,92)	48 (64,86)	0,144
Клопидогрел / Clopidogrel, n (%)	5 (6,41)	7 (9,45)	0,556
Варфарин / Warfarin, n (%)	1 (1,28)	4 (5,4)	0,200
Дабигатран / Dabigatran, n (%)	3 (3,84)	3 (4,05)	0,999
Ривароксабан / Rivaroxaban, n (%)	2 (2,56)	5 (6,75)	0,266
Апиксабан / Apixaban, n (%)	3 (3,84)	2 (2,7)	0,999
β-адреноблокаторы / / β-blockers, n (%)	56 (71,79)	51 (68,91)	0,833
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Angiotensin-converting enzyme inhibitors, n (%)	25 (32,05)	29 (39,18)	0,453
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin-II receptor antagonists, n (%)	15 (19,23)	9 (12,16)	0,270
Антагонисты кальциевых каналов / Calcium channel antagonists, n (%)	5 (6,41)	4 (5,4)	0,999
Калийсберегающие диуретики / Potassium sparing diuretics, n (%)	1 (1,28)	1 (1,35)	0,999
Петлевые и другие диуретики / Loop diuretics and other diuretics, n (%)	3 (3,84)	3 (4,05)	0,999
Статины / Statins, n (%)	56 (71,79)	55 (74,32)	0,866
Амиодарон / Amiodarone, n (%)	2 (2,56)	0	0,497
Соталол / Sotalol, n (%)	1 (1,28)	0	0,999
Нитраты / Nitrates, n (%)	1 (1,28)	1 (1,35)	0,999

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

Таблица 8. Послеоперационные показатели и осложнения в отдаленном периоде в зависимости от вида хирургической технологии
Table 8. Postoperative indicators and long-term complications depending on the type of surgical technique

Показатель / Parameter	БиМКШ / BITA, n = 78 (51,3%)	АКШ / CABG, n = 74 (48,7%)	p
Каротидная эндартерэктомия / Carotid endarterectomy, n (%)	5 (6,41)	14 (18,91)	0,026
Стентирование сонных артерий / Carotid stenting, n (%)	2 (2,56)	2 (2,7)	0,999
Сонно-подключичное шунтирование / Carotid subclavian bypass, n (%)	1 (1,28)	0	0,999
Реконструктивные операции на АНК / Reconstructive surgery on the arteries of the lower extremities, n (%)	7 (8,97)	4 (5,4)	0,535
Протезирование брюшного отдела аорты / Abdominal aortic prosthesis, n (%)	1 (1,28)	0	0,999
Стентирование АНК / Lower limb artery stenting, n (%)	1 (1,28)	0	0,999
Протезирование клапана сердца / Heart valve replacement, n (%)	1 (1,28)	0	0,999
Повторное АКШ / Repeated CABG, n (%)	0	1 (1,35)	0,486
Ортотопическая трансплантация сердца / Heart transplant, n (%)	0	2 (2,7)	0,235
Раневые осложнения / Wound complications, n (%)	4 (5,12)	4 (5,4)	0,999
Инфаркт миокарда / Myocardial infarction, n (%)	7 (8,97)	19 (25,67)	0,009
Острое нарушение мозгового кровообращения / Stroke, n (%)	12 (15,38)	15 (20,27)	0,565
Повторная реваскуляризация миокарда / Repeated myocardial revascularization, n (%)	24 (30,76)	28 (37,83)	0,455
Смерть от любых причин / Death from any cause, n (%)	14 (17,94)	26 (34,66)	0,026
Комбинированная конечная точка / Combined Endpoint, n (%)	44 (56,41)	52 (70,27)	0,109
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [25%; 75%]	55 [49; 60,25]	50 [34,5; 57]	0,012
ФК стенокардии, класс / Angina, class, Me [25%; 75%]	1 [0; 2]	2 [1; 2]	0,000

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; АНК – артерий нижних конечностей; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.*
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; LVEF – left ventricle ejection fraction; BITA - bilateral internal thoracic artery grafting.*

Обсуждение

В настоящее время БиМКШ признано эффективным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца. Обширная доказательная база свидетельствует о надежности такой реваскуляризации миокарда, ее сопоставимости с традиционным КШ, когда применяют только одну ВГА, а в ряде случаев и о превосходстве над ней. Однако, несмотря на накопленный опыт и данные, подтвержденные в многочисленных исследованиях, доля выполнения БиМКШ остается невысокой: в США этот показатель составляет 4,1%, в Европе – 12%, в Австралии – 12,6%, в Японии – 30%, в России – 11,4% [8, 9]. Условно среди факторов, ограничивающих применение двух ВГА, можно выделить технические (более сложные манипуляции, «кривая обучения», более продолжительное время операции), психологические (личный опыт), коморбидные (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, избыточная масса тела, ожирение), гендерные (женский пол), возрастные и финансовые (относительно высокая стоимость).

В настоящем ретроспективном исследовании проанализированы результаты БиМКШ у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением КА, средние сроки наблюдения которых составили 15,7±0,67 года. Согласно исходным данным, больные несколько различались по таким факторам риска, как артериальная гипертензия, курение и отягощенная наследственность, которые чаще выявляли у лиц, перенесших БиМКШ. Безусловно, указанный факт вносил неоднородность, однако это не влияло на результаты ни госпитального, ни отдаленного периодов, более того, именно после БиМКШ достигнуты лучшие показатели. Также исходные различия отмечены по данным предоперационной коронарной ангиографии, которая показала, что поражение в бассейне ВТК достоверно чаще встречалось у пациентов с АКШ, а в бассейне диагональной ветви, наоборот, в основной группе. Вместе с тем группы больных были сопоставимы по шкале SYNTAX , что является более объективным при их сравнении.

Интраоперационно пациенты исследуемых групп также имели несколько различий. Так, индекс реваскуляризации был выше при БиМКШ, при этом госпитальные осложнения встречались с одинаковой частотой как в группе двух, так и одной ВГА. Помимо этого, отмечено, что Y-образный графт чаще применяли при АКШ, что можно объяснить желанием свести к минимуму количество проксимальных анастомозов, доступностью аутовенозного материала, а также возможностью использовать естественную бифуркацию БПВ для такого вида шунтирования. Продолжительность вмешательства была выше для БиМКШ, так как выделение второй ВГА и последующий дополнительный гемостаз обоих мест забора аутоартерий требуют больше времени. Несмотря на незначительные пред- и интраоперационные различия, группы пациентов были сопоставимы, а отмеченная разница нивелирована за счет предполагаемых факторов.

На госпитальном этапе у всех больных оценены непосредственные результаты, включающие развитие ИМ, инсульт, кардиоваскулярную смерть, повторную реваскуляризацию миокарда, появление раневых осложнений, а также осложнений со стороны других органов и систем. В ходе анализа достоверных различий не обнаружено, что позволило сделать вывод о сопоставимости методик БиМКШ и АКШ в ближайшие сроки.

В отдаленном послеоперационном периоде части пациентов проведена коронарная ангиошунтография. Значимых различий в степени выраженности атеросклеротического поражения как всех КА, так и только шунтируемых, а также самих шунтов, определяемого с помощью шкал SYNTAX и GensiniScore, не выявлено. Вместе с тем выраженность поражения была достоверно ниже в бассейне ВТК, которая в группе БиМКШ шунтирована аутоартерией, по сравнению с группой АКШ, где шунтирование той же КА выполнено аутовеной. Данный факт позволил заключить, что, находясь в относительно равных условиях системы «кондуит-артерия», функционирующий шунт, в зависимости от вида, может по-разному влиять на целевую КА. Поскольку ВГА способна продуцировать оксид азота, простагландины и ряд других вазоактивных веществ и обладает противовоспалительным, антиатерогенным и антиагрегантным эффектами, полученный результат позволяет предположить наличие коронаропротективного

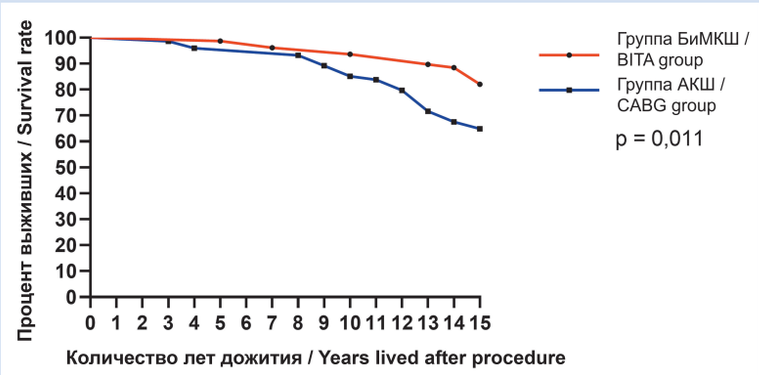


Рисунок 2. Кривые выживаемости пациентов в зависимости от хирургической технологии
Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; БиМКШ – бимаммарное коронарное шунтирование.*
Figure 2. Survival curves of patients depending on surgical technique
Note: *CABG – coronary artery bypass grafting; BITA – bilateral internal thoracic artery grafting.*

действия аутоартериальных кондуитов в отношении шунтированных КА, которого не наблюдается при использовании БПВ [12, 13].

В силу объективных причин и значительной длительности наблюдения часть пациентов выбыла из анализа, однако это не помешало сделать важные выводы относительно отдаленного послеоперационного периода.

Так, изучение частоты приема лекарственных препаратов пациентами в эти сроки показало, что, несмотря на низкую приверженность лечению, влияющему на течение послеоперационного периода, достоверных различий в группах не получено [14]. Интересной находкой стала частота выполнения каротидных эндартерэктомий. Среди пациентов, перенесших АКШ, процедуру проводили чаще, что можно объяснить большим прогрессированием мультифокального атеросклероза, вместе с тем исходная частота поражения сонных артерий в группах не различалась, а количество инсультов после операции было сопоставимо. При изучении конечных точек получены следующие результаты: БиМКШ оказалось сопоставимо со стандартным КШ по таким серьезным сердечно-сосудистым событиям, как повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, а также по комбинированной конечной точке. Вместе с тем доказано, что больные группы БиМКШ реже имели ИМ и случаи смерти от любых причин, характеризовались более высокой фракцией выброса левого желудочка и низким функциональным классом стенокардии напряжения. Полученные различия, вероятно, могут также указывать на особый кардиопротективный эффект от применения двух ВГА, который объясним лучшей перфузией миокарда [15].

Полученные в настоящей работе данные сопоставимы с результатами других исследований по применению БиМКШ. Так, B. Lytle и коллеги доказали, что КШ с использованием двух ВГА через 10 лет после операции характеризуется лучшими показателями выживаемости, меньшим количеством реопераций и повторных коронарных вмешательств по сравнению со стандартным АКШ, а на 20-й год наблюдения преимущество БиМКШ лишь возрастает [16]. Кроме этого, меньшая частота ИМ в этой группе подтверждена другим важным исследованием – T. Doenst и коллеги установили, что коронарные шунты, в данном случае биологически более устойчивые к дисфункции ВГА, способствуют хирургической коллатерализации и снижают риск развития острых коронарных событий [17].

Ограничения исследования

К недостаткам исследования следует отнести неоднородность в группах из-за пред- и интраоперационных различий, изучение в подавляющем большинстве пациентов мужского пола, необходимость в редуцировании всей выборки вследствие недоступности данных у части исследуемых, ретроспективность анализа, проведение КШ разными хирургическими бригадами, а также субъективность в интерпретации некоторых данных. Указанные результаты и выводы требуют дальнейшего всестороннего изучения с учетом вышеприведенных недостатков.

Заключение

По данным 15-летего наблюдения, БиМКШ сопоставимо со стандартным КШ по таким серьезным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, как повторная реваскуляризация миокарда, инсульт, а также комбинированной конечной точке, представленной ИМ, инсультом, повторной реваскуляризацией миокарда, смертью пациента или их сочетанием. Вместе с тем БиМКШ превосходит стандартное КШ по показателям свободы от ИМ, случаям смерти от любых причин, демонстрируя более высокую продолжительность жизни больных после операции ($p = 0,011$), а также улучшает фракцию выброса левого желудочка и снижает функциональный класс стенокардии напряжения. Кроме этого, в настоящем исследовании установлено, что выраженность атеросклероза в КА ниже после шунтирования аутоартериальными кондуитами, что, вероятно, связано, с их коронаропротективным действием.

Конфликт интересов

А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Загородников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов и С.В. Иванов входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Л.С. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной и рентгенэндоваскулярной 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

Author Information Form

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

Загородников Никита Игоревич, аспирант федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3539-0291

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной и рентгенэндоваскулярной 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

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией реконструктивной и рентгенэндоваскулярной 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

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

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

Ivanov Sergey V., MD, PhD, Leading 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** 0000-0002-9070-5527

Tarasov Roman S., MD, 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

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

ORIGINAL STUDIES

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bonatti J., Wallner S., Crailsheim I., Grabenwöger M., Winkler B. Minimally invasive and robotic coronary artery bypass grafting-a 25-year review. J Thorac Dis. 2021;13(3):1922-1944. doi: 10.21037/jtd-20-1535.

2. Gomes W.J., Gomes E.N., Bertini A.Jr., Reis P.H., Hossne N.A.Jr. The Anaortic Technique with Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting - Filling the Gap in Coronary Artery Bypass Surgery. Braz J Cardiovasc Surg. 2021;36(3):397-405. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0451.

3. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Dincheva G., Ko W., Tranbaugh R.F. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. Ann Thorac Surg. 2012;94(2):475-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.035.

4. Фролов А.В. Морфофункциональная система «кондуит-артерия». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (1): 112-122. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122

5. Фролов А.В., Нишонов А.Б., Загородников Н.И., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты бимаммарного коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т.12, № 2. – С. 110-115

6. Taggart D.P., Benedetto U., Gerry S., Altman D.G., Gray A.M., Lees B., Gaudino M., Zamvar V., Bochenek A., Buxton B., Choong C., Clark S., Deja M., Desai J., Hasan R., Jasinski M., O'Keefe P., Moraes F., Pepper J., Seevanayagam S., Sudarshan C., Trivedi U., Wos S., Puskas J., Flather M.; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. N Engl J Med. 2019;380(5):437-446. doi: 10.1056/NEJMoa1808783.

7. Al Smady M.N., Zaki M.N., Alataywi E., Jegaden O. Impact of Bilateral versus Single Internal Thoracic Artery Grafting on the Long-Term Survival in Adults: A Systematic Review. Vasc Health Risk Manag. 2021;17:509-518. doi: 10.2147/VHRM.S320848

8. Bayer N., Hart W.M., Arulampalam T., Hamilton C.,

Schmoeckel M. Is the Use of BIMA in CABG Sub-Optimal? A Review of the Current Clinical and Economic Evidence Including Innovative Approaches to the Management of Mediastinitis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2020;26(5):229-239. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00310.

9. Кузнецов Д. В., Геворгян А. А., Новокшенов В. В., Михайлов К. М., Крюков А. В., Хохлунов С. М. Коронарное шунтирование с использованием двух внутренних грудных артерий. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2019;178(3):10–15. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-10-15

10. Sef D., Raja S.G. Bilateral internal thoracic artery use in coronary artery bypass grafting in the post-ART era - Perspective. Int J Surg. 2021;86:1-4. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.12.007.

11. Rampidis G..P., Benetos G., Benz D.C., Giannopoulos A.A., Buechel R.R. A guide for Gensini Score calculation. Atherosclerosis. 2019;287:181-183. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.

12. Gharibeh L., Ferrari G., Ouimet M., Grau J.B. Conduits' Biology Regulates the Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. JACC Basic Transl Sci. 2021;6(4):388-396. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.015.

13. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? Cardiovasc Res. 2020;116(3):505-519. doi: 10.1093/cvr/cvz214.

14. Eikelboom R., Amir T., Gupta S., Whitlock R.P. Optimal medical therapy after coronary artery bypass grafting: a primer for surgeons. Curr Opin Cardiol. 2021;36(5):609-615. doi: 10.1097/HCO.0000000000000889.

15. Ngu J.M.C., Ruel M., Sun L.Y. Left ventricular function recovery after revascularization: comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Curr Opin Cardiol. 2018;33(6):633-637. doi: 10.1097/HCO.0000000000000566.

16. Lytle B.W., Blackstone E.H., Sabik J.F., Houghtaling P., Loop F.D., Cosgrove D.M. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg. 2004;78(6):2005-12; discussion 2012-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.070.

17. Doenst T., Sigusch H. Surgical collateralization: The hidden mechanism for improving prognosis in chronic coronary syndromes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(2):703-708.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.121.

REFERENCES

1. Bonatti J., Wallner S., Crailsheim I., Grabenwöger M., Winkler B. Minimally invasive and robotic coronary artery bypass grafting-a 25-year review. J Thorac Dis. 2021;13(3):1922-1944. doi: 10.21037/jtd-20-1535.

2. Gomes W.J., Gomes E.N., Bertini A.Jr., Reis P.H., Hossne N.A.Jr. The Anaortic Technique with Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting - Filling the Gap in Coronary Artery Bypass Surgery. Braz J Cardiovasc Surg. 2021;36(3):397-405. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0451.

3. Dimitrova K.R., Hoffman D.M., Geller C.M., Dincheva G., Ko W., Tranbaugh R.F. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. Ann Thorac Surg. 2012;94(2):475-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.035.

4. Frolov A.V. Morphological and functional system of graft-artery junctions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):112-122. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-112-122 (In Russian)

5. Frolov A.V., Nishonov A.B., Zagorodnikov N.I., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Long-term results of bilateral internal mammary artery grafting. Russ Jour Card and Cardiovasc Surg=Kard i serd-sosud khir. 2019;12(2):110-115. doi:10.17116/kardio201912021110 (In Russian)

6. Taggart D.P., Benedetto U., Gerry S., Altman D.G., Gray A.M., Lees B., Gaudino M., Zamvar V., Bochenek A., Buxton B., Choong C., Clark S., Deja M., Desai J., Hasan R., Jasinski M., O'Keefe P., Moraes F., Pepper J., Seevanayagam S., Sudarshan C., Trivedi U., Wos S., Puskas J., Flather M.; Arterial Revascularization Trial Investigators. Bilateral versus Single Internal-Thoracic-Artery Grafts at 10 Years. N Engl J Med. 2019;380(5):437-446. doi: 10.1056/NEJMoa1808783.

7. Al Smady M.N., Zaki M.N., Alataywi E., Jegaden O. Impact of Bilateral versus Single Internal Thoracic Artery Grafting on the Long-Term Survival in Adults: A Systematic Review. Vasc Health Risk Manag. 2021;17:509-518. doi: 10.2147/VHRM.S320848

8. Bayer N., Hart W.M., Arulampalam T., Hamilton C., Schmoeckel M. Is the Use of BIMA in CABG Sub-Optimal? A Review of the Current Clinical and Economic Evidence Including Innovative Approaches to the Management of Mediastinitis. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2020;26(5):229-239. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00310.

9. Kuznetsov D.V., Gevorgyan A.A., Novokshenov V.V., Mikhailov K.M., Kryukov A.V., Khokhlunov S.M. Bilateral internal thoracic artery coronary bypass grafting. Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(3):10-15. doi: 10.24884/0042-4625-2019-178-3-10-15 (In Russian)

10. Sef D., Raja S.G. Bilateral internal thoracic artery use in coronary artery bypass grafting in the post-ART era - Perspective. Int J Surg. 2021;86:1-4. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.12.007.

11. Rampidis G..P., Benetos G., Benz D.C., Giannopoulos A.A., Buechel R.R. A guide for Gensini Score calculation. Atherosclerosis. 2019;287:181-183. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.

12. Gharibeh L., Ferrari G., Ouimet M., Grau J.B. Conduits' Biology Regulates the Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. JACC Basic Transl Sci. 2021;6(4):388-396. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.015.

13. Spadaccio C., Antoniades C., Nenna A., Chung C., Will R., Chello M., Gaudino M.F.L. Preventing treatment failures in coronary artery disease: what can we learn from the biology of in-stent restenosis, vein graft failure, and internal thoracic arteries? Cardiovasc Res. 2020;116(3):505-519. doi: 10.1093/cvr/cvz214.

14. Eikelboom R., Amir T., Gupta S., Whitlock R.P. Optimal medical therapy after coronary artery bypass grafting: a primer for surgeons. Curr Opin Cardiol. 2021;36(5):609-615. doi: 10.1097/HCO.0000000000000889.

15. Ngu J.M.C., Ruel M., Sun L.Y. Left ventricular function recovery after revascularization: comparative effects of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting. Curr Opin Cardiol. 2018;33(6):633-637. doi: 10.1097/HCO.0000000000000566.

16. Lytle B.W., Blackstone E.H., Sabik J.F., Houghtaling P., Loop F.D., Cosgrove D.M. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg. 2004;78(6):2005-12; discussion 2012-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.05.070.

17. Doenst T., Sigusch H. Surgical collateralization: The hidden mechanism for improving prognosis in chronic coronary syndromes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163(2):703-708.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.121.

Для цитирования: *Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С., Иванов С.В., Барбараш Л.С. Бимаммарное коронарное шунтирование: пятнадцатилетний опыт. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 15-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-15-26*

To cite: *Frolov A.V., Zagorodnikov N.I., Tarasov R.S., Ivanov S.V., Barbarash L.S. Bilateral internal thoracic artery grafting: fifteen years of experience. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 15-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-15-26*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-27-37

ПРОТЕЗИРОВАНИЕ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА АУТОПЕРИКАРДОМ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШАБЛОНОВ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, Р.М. Исаев, Н.С. Башмаков, В.А. Савина, И. Дхиф

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Продемонстрированы результаты протезирования аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов. Родоначальником неокуспидизации принято считать S. Ozaki, однако методы расчета неостворки из перикарда предложены задолго до него. Методика японского профессора заключается в использовании специальных шаблонов. В данной статье представлен математический расчет створки, выполненный хирургами Сеченовского Университета, позволяющий не только существенно упростить процедуру, но и выполнять ее в тех центрах, где шаблонов Ozaki нет.

Цель	Описана оригинальная методика полной реконструкции аортального клапана аутоперикардом. Расчет формы неостворок осуществлен на основании данных о диаметре фиброзного кольца, которые могут быть получены как во время, так и до операции, что позволяет сократить время вмешательства, искусственного кровообращения и ишемии миокарда, а в конечном итоге добиться снижения ишемии головного мозга и снизить вероятность поздних осложнений.
Материалы и методы	Проведено проспективное исследование 34 пациентов, оперированных по поводу порока аортального клапана в кардиохирургическом отделении Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с января 2020 г. по март 2023 г. Средний период наблюдения для всей когорты составил 14,1±7,7 мес. Средний возраст больных – 51±17 лет (19–78 лет). Гендерное распределение в общей группе: мужской пол – 50% (n = 17), женский – 50% (n = 17). Всем пациентам выполнено протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов (расчетным способом). 17 (50%) больным проведена изолированная коррекция порока аортального клапана, 11 (32,3%) – протезирование восходящей аорты, 5 (14,7%) – вмешательство на митральном клапане, в 3 (8,8%) случаях выполнено коронарное шунтирование. Стеноз аортального клапана отмечен у 11 (32,3%) пациентов, недостаточность – у 4 (11,7%), стеноз и недостаточность – у 19 (55,8%). Двустворчатый аортальный клапан выявлен у 18 (52,9%) больных. Все пациенты разделены на две группы: Komarov (изолированная коррекция порока аортального клапана) и Komarov Plus (коррекция порока аортального клапана с сопутствующей кардиальной патологией).
Результаты	Не зарегистрировано случаев конверсии в стандартное протезирование аортального клапана. Зафиксировано два случая госпитальной летальности; по данным патологоанатомического заключения, смерть в обоих случаях наступила из-за осложнений, спровоцированных двусторонней полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Одному пациенту через 4 мес. после вмешательства потребовалась повторная операция вследствие развившегося эндокардита, возбудитель Streptococcus viridans. В среднеотдаленном периоде гемодинамические показатели, такие как пиковый градиент, средний градиент и пиковая скорость, составили 11,96±4,70, 5,88±2,07 мм рт. ст. и 168,19±30,56 см/с.

Для корреспонденции: *Максим Игоревич Ткачёв, tkachev.cardiovascular@gmail.com; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991*

Corresponding author: *Maksim I. Tkachev, tkachev.cardiovascular@gmail.com; address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*

Заключение	Конечный вид протеза служит анатомическим аналогом нативного клапана и обеспечивает достоверное снижение пикового давления, отсутствие регургитации на клапане после операции и увеличение площади эффективного отверстия. Данный метод можно рассматривать как безопасную альтернативу процедуре Ozaki, при которой створки выкраивают с помощью специальных шаблонов.

Ключевые слова Аортальный клапан • Глутаральдегид • Реконструкция аутоперикардом • Неокуспидизация • Неостворки • Перикард

Поступила в редакцию: *15.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *13.06.2023;* ***принята к печати:*** *10.07.2023*

AORTIC VALVE REPLACEMENT USING AUTOLOGOUS PERICARDIUM WITHOUT TEMPLATES: SHORT AND MID-TERM OUTCOMES

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, Isaev R.M., N.S. Bashmakov, V.A. Savina, I. Dhif

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991

Highlights

• We have described the outcomes of aortic valve replacement using autologous pericardium without special templates. Although S. Ozaki is considered by many to be the founder of neocuspidization technique, the methods for sizing of the neocusps were proposed long before him. The method of the Japanese professor involves using special templates. This article presents a mathematical formula to calculate neocusps` size, which significantly simplifies the procedure, and makes it possible to perform it in centers that do not possess Ozaki templates.

Aim	To describe an original technique of aortic valve replacement using autologous pericardium without templates. The calculation of the neocusps` size is based on the diameter of aortic annulus, which can be estimated both intraoperatively and preoperatively, helps to reduce the duration of surgery, CPB time and myocardial ischemia, and lower the rates of late complications.
Methods	The prospective study included 34 patients with aortic valve disease admitted to the Cardiac Surgical Department of the University Clinical Hospital No.1 of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia in the period from January 2020 to March 2023. The mean age of the patients was 51±17 years (from 19 to 78 years). Gender distribution in the total group was as follows: male 50% (n = 17), female 50% (n = 17). All patients underwent aortic valve replacement using autologous pericardium without templates (by calculating the neocusps` size). Isolated aortic valve replacement was performed in 17 patients (50%), ascending aorta replacement in 11 patients (32.3%), mitral valve intervention in 5 (14.7%), coronary artery bypass grafting in 3 (8.8%) cases. 11 patients (32.3%) had aortic valve stenosis, 4 patients (11.7%) had insufficiency, and 19 patients (55.8%) had both stenosis and insufficiency. Bicuspid aortic valve was detected in 18 patients (52.9%). All patients were divided into two groups: Komarov (aortic valve replacement only) and Komarov Plus (aortic valve replacement and treatment for concomitant cardiac pathology).
Results	There were no cases of conversion to traditional aortic valve replacement using prosthetic valves. There were 2 cases of in-hospital mortality; according to medical records, death in both cases was due to complications provoked by double pneumonia caused by SARS-CoV-2. 1 patient required reoperation 4 months after the intervention due endocarditis caused by Streptococcus viridans. In the midterm follow-up period, hemodynamic parameters such as peak gradient, mean gradient, and peak velocity were 11.96±4.70 mm Hg, 5.88±2.07 mm Hg, 168.19±30.56 cm/s.

Conclusion	The obtained valve prosthesis is anatomically analogous to the native valve and provides reliable peak pressure reduction, no postoperative regurgitation, and increased effective orifice area. The proposed method is safe and can serve as an alternative to the Ozaki procedure, in which the neocusps are outlined using special templates.

Keywords	Aortic valve • Glutaraldehyde • Autologous pericardial aortic valve reconstruction • Neocuspidization • Neocusp • Pericardium

Received: *15.04.2023;* ***received in revised form:*** *13.06.2023;* ***accepted:*** *10.07.2023*

Список сокращений

ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

«Золотым стандартом» коррекции порока аортального клапана является имплантация механического или биологического протеза [1]. К искусственным клапанам предъявляют ряд условий, которые, к сожалению, не все выполнимы, если проводить вмешательство общепринятыми методиками. Так, при использовании механического протеза пациент вынужден придерживаться особого ритма жизни – с постоянным приемом антикоагулянтов (варфарина) и регулярным контролем международного нормализованного отношения. Пренебрежительное отношение к данным правилам влечет за собой кровотечение (что чаще) либо чревато тромботическими осложнениями при недостаточной дозе. Молодые женщины с механическими протезами сталкиваются с рядом трудностей при беременности из-за тератогенного действия варфарина, а у диализных больных применение данного препарата – вопрос крайне сложный и связан с повышенным риском побочных эффектов. Также механические клапаны невозможно имплантировать детям и людям с узким фиброзным кольцом. Однако, несмотря на минусы, эти протезы имеют более продолжительный срок службы по сравнению с биологическими.

Биологические клапаны компенсируют ряд проблем механических протезов, но и у них есть недостатки. Так, клапаны, выполненные из бычьего или свиного перикарда, подвержены быстрой дегенерации и кальцификации, что в долгосрочной перспективе требует репротезирования. При этом пациенты с биологическими клапанами реже сталкиваются с проблемой несоответствия «протез – пациент» (то есть неадекватного соотношения площади эффективного отверстия с площадью поверхности тела). С целью объединить все преимущества и избавиться от недостатков еще 50 лет назад предложен альтернативный метод коррекции порока аортального клапана – с помощью аутоперикарда [2]. Однако ближайшие результаты показали высокую степень дегенерации и кальцификации створок. Представлен способ уменьшения данных негативных явлений с помощью обработки аутоперикарда глутаровым альдегидом в концентрации 0,6%, что, как было доказано, уменьшает вероятность ретракции и рубцевания створок. В опытах in vitro неоклапан отработал 800 млн циклов в пульс-дубликаторе, а в экспериментах на овцах за 6 мес. наблюдения клапан не потерял в прочности и не был деформирован [3]. На сегодняшний день существует несколько десятков способов формирования неостворок из аутоперикарда, часть из которых достаточно субъективны и операторозависимы, что может влиять на длительность службы неоклапана [4]. Несмотря на значительное количество методик, общепризнанным на данный момент остается способ неокуспидизации с использованием шаблонов, автором которого является S. Ozaki [5]. Так, в 2007 г. японский хирург предложил использовать специальные шаблоны, форма которых зависит от межкомиссурального расстояния. После выкраивания неостворки имплантируют в позицию удаленных. Необходимо отметить, что данная методика предусматривает асимметрию, что на первый взгляд кажется логичным, в долгосрочной же перспективе показывает неэффективность с высоким уровнем регургитации [6] и дисфункции клапана [7]. Также минусом данной методики выступает необходимость дорогостоящих шаблонов, что непроизвольно наталкивает на мысль о целесообразности данного метода, несмотря на его популярность.

Существует несколько десятков модификаций операции Ozaki. Авторские методики различаются видами измерителей и шаблонов. Как следует из вышесказанного, преимущественно все методики нуждаются в дополнительном инструментарии, который, вопреки распространенному мнению, усложняет процедуру реконструкции. К недостаткам указанных способов можно также отнести длительное время ишемии миокарда и искусственного кровообращения, так как измерение межкомиссуральных расстояний и формирование неостворок происходит после аортотомии, что в некоторой сте-

пени снижает эффективность лечения. Мы предлагаем новую методику реконструкции аортального клапана аутоперикардом, опираясь на данные о диаметре фиброзного кольца, которые могут быть получены как во время, так и до операции.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 34 пациента с пороком аортального клапана, требующим хирургической коррекции. Критериями невключения были пациенты, подвергшиеся экстренной операции; больные с предыдущими вмешательствами на сердце, а также лица моложе 18 лет. Все хирургические вмешательства выполнены в отделении кардиохирургии клиники сердечно-сосудистой хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с января 2020 г. по март 2023 г. Все пациенты разделены на две группы с учетом объема хирургического лечения. В группу Komarov Only входили пациенты, которым проведена изолированная коррекция порока аортального клапана (17 (50%)); в группу Komarov Plus – больные, которым помимо коррекции порока аортального клапана проведено сочетанное вмешательство на любом другом клапане, коронарное шунтирование или вмешательство на восходящей аорте (11 (32,3%) – протезирование восходящей аорты, 5 (14,7%) – вмешательство на митральном клапане, 3 (8,8%) – коронарное шунтирование). Каждому пациенту выполнена комплексная диагностика, включающая эхокардиографию (ЭхоКГ), анализ электрокардиограммы, общий анализ крови и биохимические исследования.

Трансторакальная ЭхоКГ проведена на аппарате Philips CX50 (Philips, Нидерланды) в соответствии со стандартным протоколом исследования [8]. Для оценки аортального клапана применяли парастернальный доступ по короткой и длинной осям. Оценены как анатомия, так и скорость потока на аортальном клапане, градиенты, размер фиброзного кольца и эффективная площадь отверстия. Также определены размерные и объемные величины левого желудочка, фракция выброса, систолическое давление в легочной артерии, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Метод расчета створки

В норме аортальный клапан является трехстворчатым, створки имеют форму полулуния и содержат следующие описательные величины: длину свободного края (L1), длину прикрепления створки к фиброзному кольцу (L2) и высоту створки (H). Также мы формируем «крылья» и «крышу» створки для обеспечения лучшей коаптации (рис. 1).

Исходя из результатов морфометрического исследования трехстворчатых аортальных клапанов у людей, которые умерли не от сердечно-сосудистой патологии [9], выведены ключевые универсальные уравнения для выявления размеров створок при известном межкомиссуральном расстоянии: L1 = 1,04 × IC + 6,17; L2 = 1,21 × IC + 18,9; H = 0,33 × IC + 10,05, где IC – межкомиссуральное расстояние. В данной работа не обнаружено достоверно значимой разницы в размере створок. Представленная формула, несмотря на точность, трудна для понимания, поэтому на основании данных, полученных в ходе исследования, выведена простая формула, которая может быть применена хирургом любого уровня для проектировки неостворки без особых усилий.

Предложено формировать все неостворки одинакового размера по следующей упрощенной формуле: L1 = ФК АК + 10 мм (рис. 2, *A, B*), H = ФК АК (рис. 2, *C*) (высота проведена от середины отрезка L1), где ФК АК – диаметр фиброзного кольца аортального клапана. Параметр L2 же отражает длину прикрепления створки, по структуре является широкой параболой, которая соединяет края отрезков L1 и H (рис. 2, *D*). Следующим шагом необходимо сформировать добавочные «крылья» по обе стороны неостворки: в обе стороны от L1 проводят отрезок 3 мм, от места соединения L1 и L2 по ходу L2 – отрезок длиной 1/3 диаметра фиброзного кольца аортального клапана (около 7–8 мм); вновь образованные отрезки соединяют гипотенузой, формируя треугольник с прямым углом (рис. 2, *E*). От середины отрезка L1 в противоположную сторону от H перпендикулярно строят отрезок длиной 4 мм, что после соединения прямыми линиями с концами отрезка L1 (точнее с точками его продолжения) позволяет сформировать «крышу» неостворки, что положительно влияет на коаптацию всех элементов неоклапана и тем самым снижает вероятность регургитации (рис. 2, *F*). Данная формула, несмотря на обширное описание, проще для понимания и в применении, так как уже включает припуск на шов 3 мм. Подробно техника фиксации изложена в соответствующей статье [10].

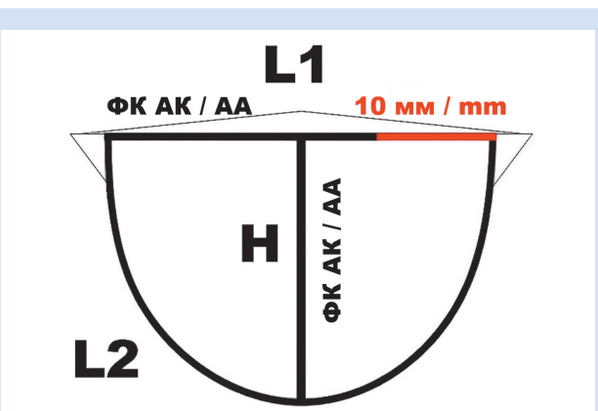


Рисунок 1. Описание размерных величин неостворки из аутоперикарда
Примечание: *ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана.*
Figure 1. Size of the neocusps made with autologous pericardium
Note: *AA – aortic annulus.*

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с использованием программы Statistica 8.0. Результаты представлены в виде таблиц и графиков с указанием средних значений (M) и стандартных отклонений (SD). Все параметры проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп), затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали Хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность, при попарном сравнении групп – точный двусторонний критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа >5) использовали Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0 и 100% – с поправкой для концевых точек. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Выживаемость, свободу от реопераций и значимой аортальной недостаточности в среднеотдаленный период оценивали методом Каплана – Майера. Сравнение выживаемости в двух группах – по критерию Кокса – Ментела.

Результаты

Как упомянуто ранее, для удобства мы разделили пациентов на две группы на основании выполненного объема вмешательств. В табл. 1 более подробно отражены антропометрические характеристики исследуемой когорты пациентов в зависимости от группы. Средний возраст больных составил 51,3±17,5 года (от 19 до 78 лет). Гендерное распределение в общей группе: 17 (50%) мужчин и 17 (50%) женщин. Усредненный индекс массы тела пациентов – 25,7±6,3 кг/м^2, площадь поверхности тела по формуле Дюбуа и Дюбуа – 1,8±0,2 м^2. Состояние 18 (54,7%) пациентов соответствовало I–II функциональному классу по NYHA, 14 (43,75%) – III функциональному классу по NYHA. Пациентов с декомпенсацией ХСН (IV функциональный класс по NYHA) не выявлено.

В исследуемой когорте 11 человек имели только аортальный стеноз, 4 – аортальную недостаточность, у 19 пациентов выявлены аортальные стеноз и недостаточность (табл. 2).

Всем пациентам до и после операции выполнена

Таблица 1. Антропометрические характеристики пациентов в исследуемой когорте
Table 1. Anthropometric characteristics of patients in the study cohort

Параметр / Parameter		Komarov Only, n = 17	Komarov Plus, n = 17
Возраст, лет / Age, years, M±SD, (min–max)		48,18±18,37 (20–72)	54,35±16,66 (19–78)
Пол / Gender, n (%)	Мужской / Male	6 (35,3)	11 (64,7)
	Женский / Female	11 (64,7)	6 (35,3)
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, M±SD, (min–max)		25,94±5,96 (20–41,4)	25,44±6,76 (18,9–34,5)
ППТ, м^2 / BSA, m^2, M±SD, (min–max)		1,77±0,17 (1,5–2,1)	1,90±0,22 (1,6–2,4)
NYHA, степень / grade, M±SD		1,65±1,06	2,29±0,85

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; ППТ – площадь поверхности тела; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *BMI – body mass index; BSA – body surface area; NYHA – New-York Heart Association.*

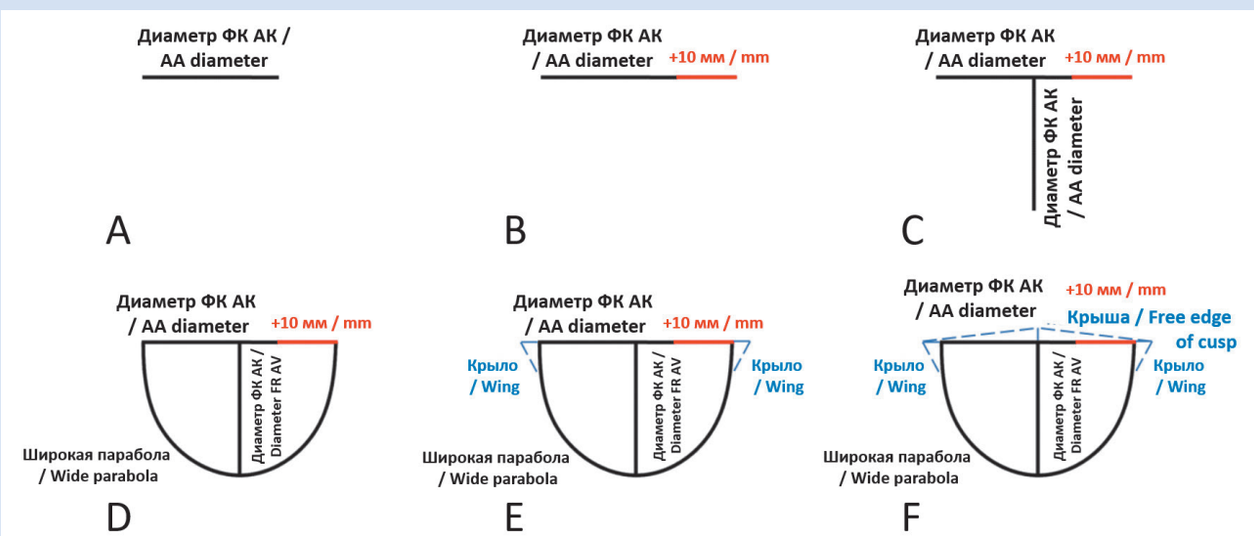


Рисунок 2. Методика расчета неостворки из аутологичного перикарда на основании данных о диаметре фиброзного кольца аортального клапана
Примечание: *ФК АК – фиброзное кольцо аортального клапана.*
Figure 2. Calculation of the size of autologous pericardial neocusps using aortic annulus diameter
Note: *AA – aortic annulus.*

трансторакальная ЭхоКГ на аппарате Philips CX50 (Philips, Нидерланды) в соответствии со стандартным протоколом исследования. В исследуемой популяции до операции пиковый градиент составил 75,9±30,6 мм рт. ст., средний – 43,8±19,2 мм рт. ст., пиковая скорость на клапане – 420,6±90,2 см/с. 18 (52,9%) больных имели двустворчатый аортальный клапан (табл. 3).

Таблица 2. Характер поражения аортального клапана в исследуемой когорте пациентов
Table 2. Characteristics of aortic valve diseases in the study cohort

Параметр / Parameter	Группа Komarov / Komarov group	
	Komarov Only, n = 17	Komarov Plus, n = 17
АС более 2 ст. / AS higher than 2 grade, n (%)	7 (41,2)	4 (23,5)
АН более 2 ст. / AR higher than 2 grade, n (%)	1 (5,8)	3 (17,6)
АС + АН более 2 ст. / AS+AR higher than 2 grade, n (%)	9 (52,9)	10 (58,8)

Примечание: *АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз.*
Note: *AR – aortic regurgitation; AS – aortic stenosis.*

Время искусственного кровообращения и ишемии миокарда составило 146,6±37,8 и 99,0±26,9 мин соответственно. Средняя кровопотеря – 723,5±179,3 мл. Не зафиксировано конверсий в имплантацию стандартного протеза. Среднее время пребывания в стационаре – 14±7 дней. Средний период наблюдения – 12±2 мес. Зарегистрировано два случая госпитальной летальности; по данным патологоанатомического заключения, смерть в обоих случаях наступила из-за осложнений, спровоцированных двусторонней полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Через 7 мес. выявлен один летальный исход, причиной которого стала острая сердечная недостаточность. В последний день пребывания в стационаре всем прооперированным пациентам выполнена трансторакальная ЭхоКГ. Следует отметить, что интраоперационно при контроле клапана посредствам чреспищеводной ЭхоКГ специалист по функциональной диагностике либо не определял регургитацию на клапане, либо определял незначительную (0,5 степени). Также больные проходили контрольное исследование через 3, 6 мес. и далее ежегодно. В среднеотдаленном периоде гемодинамические

Таблица 3. Эхокардиографические показатели до операции в исследуемой когорте пациентов
Table 3. Preoperative echocardiographic parameters in the study cohort

Параметр / Parameter	Komarov Only, n = 17	Komarov Plus, n = 17
Двустворчатый АК / Bicuspid AV, n (%)	9 (52,9)	9 (52,9)
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M±SD,	63,35±4,99	58,18±9,66
КДО, мл / EDV, mL, M±SD	93,00±43,03	119,71±49,97
КСО, мл / ESV, mL, M±SD	34,12±17,29	51,12±23,75
КДР, см / EDD, cm, M±SD	4,72±1,06	4,94±0,71
КСР, см / ESD, cm, M±SD	3,51±0,51	3,49±0,55
УО, мл / Stroke volume, mL, M±SD	58,88±26,80	68,12±29,57
Толщина МЖП, см / IVS thickness, cm, M±SD	1,22±0,22	1,39±0,25
Толщина ЗСЛЖ, см / LVPW thickness, cm, M±SD	0,95±0,22	1,06±0,13
ММЛЖ, г / LVM, g, M±SD	215,49±100,29	284,55±82,53
ММЛЖ/ППТ, г/м^2 / LVM/BSA, g/m^2, M±SD	120,93±54,51	149,23±36,22
Левое предсердие, мл / Left atrium, mL, M±SD	45,35±16,84	70,71±26,53
Правое предсердие, мл / Right atrium, mL, M±SD	39,18±15,36	55,65±23,32
Диастолическая дисфункция / Diastolic dysfunction, n (%)	6 (35,3%)	9 (52,9%)
Диаметр ФК АК, см / Aortic annulus diameter, cm, M±SD	2,18±0,29	2,26±0,27
Площадь АК, см^2 / AV area, cm^2, M±SD	0,84±0,24	1,09±0,59
Индексированная площадь АК, см^2\м^2 / Indexed AV area, cm^2/m^2, M±SD	0,53±0,27	0,53±0,24
Пиковый градиент, мм рт. ст. / Peak gradient, mm Hg, M±SD	79,88±27,62	71,94±33,69
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean gradient, mm Hg, M±SD	46,53±17,46	41,06±21,03
Пиковая скорость, см/с / Peak velocity, cm/s, M±SD	415,76±95,19	425,35±87,60

Примечание: *АК – аортальный клапан; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический диаметр; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический диаметр; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ППТ – площадь поверхности тела; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – фиброзное кольцо.*
Note: *AV – aortic valve; BSA – body surface area; EDD – end-diastolic diameter; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic diameter; ESV – end-systolic volume; IVS – interventricular septum; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVM – left ventricular mass; LVPW – left ventricular posterior wall.*

показатели, такие как пиковый, средний градиент и пиковая скорость, составили 11,96±4,70, 5,88±2,07 мм рт. ст. и 168,19±30,56 см/с (рис. 3, табл. 4).

Обсуждение

Создание идеального протеза клапана требует учета множества факторов. Среди них особое значение имеют отсутствие необходимости приема антикоагулянтов, высокая прочность и долговечность протеза, а также максимальное соответствие функциональности нативного клапана, что не создает препятствий для кровотока. Еще 50 лет назад предложен альтернативный метод коррекции порока аортального клапана, который объединил многие преимущества и был лишен недостатков применяемых в то время протезов: протезирование аутоперикардом [2]. Несмотря на достаточную в последнее время популярность этой технологии и наличие нескольких вариантов ее исполнения, общепринятым остается метод S. Ozaki, заключающийся в выкраивании створок по специальным шаблонам, размер которых зависит от длины межкомиссурального расстояния [5]. Стоит отметить, что данная методика предусматривает асимметрию, что на первый взгляд кажется логичным, при этом в долгосрочной перспективе показывает неэффективность вследствие высокого уровня регургитации [6, 10] и дисфункции [12] клапана. Отсутствие универсальности методики неокуспидизации и знание гемодинамики структур корня аорты способствовало разработке инновационного отечественного способа расчета створок из аутоперикарда, который не требует дорогостоящих шаблонов, а по гемодинамической эффективности не уступает общепринятой методике.

Многие авторы подтверждают, что протезирование аортального клапана аутоперикардом (по методике Ozaki, так как она является наиболее популярной), как правило, точно повторяет анатомию нормального аортального клапана и поэтому обеспечивает большую эффективную площадь отверстия и низкие послеоперационные градиенты [13–22]. S. Ozaki и соавт. сообщают о среднем пиковом градиенте 15,2±6,3 мм рт. ст. через 8 лет после операции [14]. M. Krane и коллеги отмечают средний градиент давления 8,9±3,8 мм рт. ст. и эффективную площадь отверстия 2,1±0,7 см^2 при выписке, которые оставались стабильными в течение первого послеоперационного года [15]. По результатам метаанализа U. Benedetto и соавт., пиковый и средний трансвальвулярный градиент составил 16,0±3,7 и 9,0±2,2 мм рт. ст. через 12,5 мес. [16]. Y. Iida и соавт. регистрируют средний

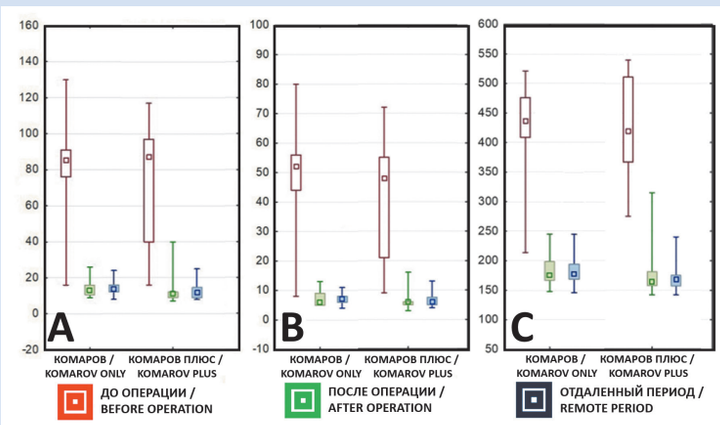


Рисунок 3. Гемодинамические параметры до и после операции (перед выпиской из стационара и в отдаленном периоде)
Примечание: *А – пиковый градиент (мм рт. ст.); В – средний градиент (мм рт. ст.); С – пиковая скорость (м/с).*
Figure 3. Hemodynamic parameters before and after surgery (before discharge and in the long-term period)
Note: *A – peak gradient (mm Hg); B – average gradient (mm Hg); C – peak velocity (m/s).*

Таблица 4. Эхокардиографические показатели после операции (до выписки и в отдаленном периоде) в исследуемой когорте пациентов
Table 4. Postoperative echocardiographic parameters before discharge and in the mid-term period in the study cohort

Параметр / Parameter	До операции / Before discharge		Отдаленный период / Mid-term period	
	Komarov Only, n = 15	Komarov Plus, n = 17	Komarov Only, n = 14	Komarov Plus, n = 17
Пиковый градиент, мм рт. ст. / Peak gradient, mmHg, M±SD	14,69±5,56	13,88±8,06	14,1±4,3	9,5±4,1
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean gradient, mmHg, M±SD	7,06±2,72	6,65±3,00	6,8±1,7	4,8±2,0
Пиковая скорость, см/с / Peak velocity, cm/s, M±SD	185,25±28,17	181,18±43,54	182,7±25,7	151,3±27,5
Недостаточность АК 0–0,5 ст. / AV regurgitation 0–0,5 grade, n (%)	13 (86,6)	14 (82,3)	13 (92,8)	15 (88,2)
Недостаточность АК 1–1,5 ст. / AV regurgitation 1–1,5 grade, n (%)	2 (13,4)	3 (17,7)	1 (7,2)	2 (11,8)
Недостаточность АК 2 ст. и более / AV regurgitation 2 grade and more, n (%)	0	0	0	0
ЭПО АК, см^2 / EOA AV, cm^2, M±SD	–		2,43±0,3	2,57±0,2
Индексированная ЭПО, см^2/м^2 / Indexed EOA, cm^2/m^2, M±SD	–		1,39±0,1	1,36±0,1

Примечание: *АК – аортальный клапан; ЭПО – эффективная площадь отверстия.*
Note: *AV – aortic valve; EOA – effective orifice area.*

пиковый градиент давления 22,0±10,7 мм рт. ст. через неделю и 19,2±9,7 мм рт. ст. через 20 мес. после процедуры [19]. В метаанализе, включавшем опыт лечения 1 891 пациента, пиковый градиент составил 15,7±7,4 мм рт. ст. в течение периода наблюдения 38,1±23,8 мес. [23]. Согласно результатам применения нашей методики, в среднеотдаленном периоде гемодинамические показатели, такие как пиковый градиент, средний градиент и пиковая скорость, составили 11,96±4,70, 5,88±2,07 мм рт. ст. и 168,19±30,56 см/с, что не отличалось от непосредственных результатов после операции. Эффективная площадь отверстия и индексированная эффективная площадь отверстия зарегистрированы на уровне 2,54±0,26 см^2 и 1,39±0,1 см^2/м^2, что сопоставимо с таковыми при методике Ozaki.

Несомненно, продолжительность имплантации неостворок выше, чем протеза [24]. Однако, по данным метаанализа, который объединил 22 исследования и 1 891 пациента, средняя продолжительность зажима на аорте (время ишемии миокарда) и время искусственного кровообращения составили 106,8±24,8 и 135,2±35,1 мин соответственно [23], что сопоставимо с нашими данными – 99,0±26,9 и 146,6±37,8 мин для зажима на аорте и искусственного кровообращения соответственно – и не отличается от общепринятой методики.

S. Ozaki и соавт. сообщают о свободе от смерти, кумулятивной частоте повторных операций и рецидивов аортальной регургитации 2-й степени и более после среднего периода наблюдения 53,7±28,2 мес. в 85,9, 4,2 и 7,3% случаев соответственно. В представленной работе не зафиксировано случаев аортальной регургитации и повторных операций по какой-либо причине за период 12,0±2,0 мес., однако, несмотря на короткий период наблюдения, послеоперационные результаты не отличаются от таковых при методике Ozaki.

Таким образом, непосредственные и среднеотдаленные результаты протезирования аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов и по методике Ozaki сопоставимы по гемодинамическим параметрам и риску повторной регургитации, что позволяет выбирать первую методику в качестве альтернативы. Кроме того, результаты протезирования аутоперикардом сопоставимы с показателями нативного клапана, что свидетельствует о большей анатомичности данного метода по сравнению со стандартным протезированием. При этом использование аутоперикарда может быть более безопасным и экономически выгодным. Интраоперационный контроль, в частности с помощью чреспищеводной ЭхоКГ, обязателен при подобных вмешательства, так как позволяет непосредственно на операционном столе оценить эффективность процедуры и функциональную работу клапана и в случае неудовлетворительного результата принять решение о пластике неоклапана либо конверсии в стандартное протезирование. Сам по себе метод неокуспидизации обеспечивает относительно высокую устойчивость к возбудителям инфекционного эндокардита, поэтому может быть рассмотрен в качестве лечения у данной группы больных. Также следует рассмотреть вариант неокуспидизации у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, когда иные методы коррекции недоступны или нежелательны. Неокуспидизация аортального клапана аутоперикардом позволяет добиться оптимальной эффективной площади отверстия, что совместно с низкими градиентами способствует достоверно значимому обратному ремоделированию миокарда, что в свою очередь не только улучшает работу сердца, но и снижает количество осложнений.

Заключение

Использование аутоперикарда в качестве материала для протезирования аортального клапана без применения шаблонов позволяет достичь более высокой степени индивидуализации операции: учитывать особенности каждого конкретного пациента. Ограничением данного исследования является короткий срок наблюдения (2 года), поэтому в работе оценены только ранние и среднеотдаленные результаты. По мере накопления опыта подобных вмешательств необходим анализ отдаленных исходов.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.М. Исаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Башмаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Савина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И. Дхиф заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет

Author Information Form

Komarov Roman N., PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Professional Education, Director of the Aortic and Cardiovascular Surgery Clinic, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Ткачёв Максим Игоревич, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Tkachev Maxim I., Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Исаев Руслан Магомедович, ассистент кафедры госпитальной хирургии № 1 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5405-3325

Isaev Ruslan M., Assistant at the Department of Advanced Surgery No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5405-3325

Башмаков Никита Сергеевич, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2930-5070

Bashmakov Nikita S., Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2930-5070

Савина Виктория Александровна, студент 5-го курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7711-1994

Savina Victoria A., 5th year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7711-1994

Дхиф Инес, аспирант кафедры кардиологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0383-5471

Dhif Ines, Postgraduate Student, Department of Cardiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0383-5471

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

TMI – 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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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). doi:10.1161/CIR.0000000000000932

2. Ross D.N.. Surgical reconstruction of the aortic valve. Lancet. 1963;1(7281):571-4. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92687-4

3. Love C.S., Love J.W. The Autogenous Tissue Heart Valve: Current Status. J Cardiac Surgery. 1991;6(4):499-507. doi:10.1111/j.1540-8191.1991.tb00351.x

4. Subramanian S., Tikhomirov V., Bharati S., ElZein C., Roberson D., Ilbawi M.N. Relationship of Normal Aortic Valve Cusp Dimensions: A Tool to Optimize Cusp Reconstruction Valvuloplasty. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016;28(2):521-527. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.08.005

5. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;147(1):301-306. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.012

6. Park T., Kim S., Cho Y., Park K., Park J.S., Kim M.H, Kim Y.D. Asymmetric aortic valve is related to development of eccentric aortic regurgitation in patients with tricuspid aortic valve. Echocardiography. 2019;36(6):1035-1040. doi:10.1111/echo.14374

7. Joseph L., Krishnaswamy A., Tuzcu E.M., Sonny A., Ozkan A., Svensson L.G., Griffin B.P., Thomas J., Kapadia S.R. Relation of cuspal asymmetry to development of aortic stenosis in adults with tricuspid aortic valves. J Heart Valve Dis. 2014;23(4):395-405

8. Джиоева О. Н., Максимова О. А., Рогожкина Е. А., Драпкина О. М. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2022;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243.

9. Комаров Р.Н., Катков А.И., Одинокова С.Н. Современные анатомические представления о строении корня аорты с точки зрения практикующего хирурга. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;12(5):433-440 doi:10.17116/kardio201912051433

10. Комаров Р.Н., Яснопольская Н.В., Чернявский С.В., Катков А.И. Протезирование аортального клапана аутоперикардом по методике Ozaki. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(5):72 73. doi:10.17116/kardio201710572-73

11. Sarrafzadeh-Ghadimi N., Ghalichi F., Niroomand-Oscuii H., Fatouraee N. Design of an aortic polymeric valve with asymmetric leaflets and evaluation of its performance by finite element method. Computers in Biology and Medicine. 2022;145:105440. doi:10.1016/j.compbiomed.2022.105440

12. Joseph L, Krishnaswamy A., Tuzcu E.M., Sonny A., Ozkan A., Svensson L.G., Griffin B.P., Thomas J., Kapadia S.R. Relation of cuspal asymmetry to development of aortic stenosis in adults with tricuspid aortic valves. J Heart Valve Dis. 2014;23(4):395-405.

13. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2011;12(4):550-553. doi:10.1510/icvts.2010.253682

14. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;155(6):2379-2387. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.087

15. Krane M., Boehm J., Prinzing A., Ziegelmueller J., Holfeld J., Lange R. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;111(1):126-133. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.108

16. Benedetto U., Sinha S., Dimagli A., Dixon L., Stoica S., Cocomello L., Quarto C., Angelini G.D., Dandekar U., Caputo M. Aortic valve neocuspidization with autologous pericardium in adult patients: UK experience and meta-analytic comparison with other aortic valve substitutes. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2021;60(1):34-46. doi:10.1093/ejcts/ezaa472

17. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Aortic Valve Reconstruction Using Autologous Pericardium for Aortic Stenosis. Circ J. 2015;79(7):1504-1510. doi:10.1253/circj.CJ-14-1092

18. Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. Swiss Med Wkly. 2018;148(56). doi:10.4414/smw.2018.14591

19. Iida Y., Fujii S., Akiyama S., Sawa S. Early and mid-term results of isolated aortic valve neocuspidization in patients with aortic stenosis. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66(11):648-652. doi:10.1007/s11748-018-0976-0

20. Iida Y., Sawa S., Fujii S., Shimizu H. Aortic valve neocuspidization in patients under 65 years old. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020;68(8):780-784. doi:10.1007/s11748-020-01302-9

21. Pirola S., Mastroiacovo G., Arlati F.G., Mostardini G., Bonomi A., Penza E., Polvani G. Single Center Five Years' Experience of Ozaki Procedure: Midterm Follow-up. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;111(6):1937-1943. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.039

22. Koechlin L., Schurr U., Miazza J., Imhof S., Maurer M., Erb J., Gahl B., Santer D., Berdajs D., Eckstein F.S., Reuthebuch O. Echocardiographic and Clinical Follow-up After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. World J Surg. 2020;44(9):3175-3181. doi:10.1007/s00268-020-05588-x

23. Mylonas K.S., Tasoudis P.T., Pavlopoulos D., Kanakis M., Stavridis G.T., Avgerinos D.V. Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: A meta-analysis of reconstructed patient-level data. American Heart Journal. 2023;255:1-11. doi:10.1016/j.ahj.2022.09.003

24. Unai S., Ozaki S., Johnston D.R., Saito T., Rajeswaran J., Svensson L.G., Blackstone E.H., Pettersson G.B. Aortic Valve Reconstruction With Autologous Pericardium Versus a Bioprosthesis: The Ozaki Procedure in Perspective. JAHA. 2023;12(2):e027391. doi:10.1161/JAHA.122.027391

REFERENCES

1. 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). doi:10.1161/CIR.0000000000000932

2. Ross D.N.. Surgical reconstruction of the aortic valve. Lancet. 1963;1(7281):571-4. doi: 10.1016/s0140-6736(63)92687-4

3. Love C.S., Love J.W. The Autogenous Tissue Heart Valve: Current Status. J Cardiac Surgery. 1991;6(4):499-507. doi:10.1111/j.1540-8191.1991.tb00351.x

4. Subramanian S., Tikhomirov V., Bharati S., ElZein C., Roberson D., Ilbawi M.N. Relationship of Normal Aortic Valve Cusp Dimensions: A Tool to Optimize Cusp Reconstruction Valvuloplasty. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016;28(2):521-527. doi:10.1053/j.semtcvs.2015.08.005

5. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;147(1):301-306. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.11.012

6. Park T., Kim S., Cho Y., Park K., Park J.S., Kim M.H, Kim Y.D. Asymmetric aortic valve is related to development of eccentric aortic regurgitation in patients with tricuspid aortic valve. Echocardiography. 2019;36(6):1035-1040. doi:10.1111/echo.14374

7. Joseph L., Krishnaswamy A., Tuzcu E.M., Sonny A., Ozkan A., Svensson L.G., Griffin B.P., Thomas J., Kapadia S.R. Relation of cuspal asymmetry to development of aortic stenosis in adults with tricuspid aortic valves. J Heart Valve Dis. 2014;23(4):395-405

8. Dzhioeva O.N., Maksimova O.A., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. Russ J Cardiol. 2023;27(12):5243. doi:10.15829/1560-4071-2022-5243 (In Russian)

9. Komarov R.N., Katkov A.I., Odinokova S.N. Current anatomical ideas about the aortic root structure from surgical point of view. Kardiol serdechno-sosud khir. 2019;12(5):433. doi:10.17116/kardio201912051433 (In Russian)

10. Komarov R.N., Yasnopolskaya N.V., Chernyavsky S.V., Katkov A.I. Ozaki procedure for aortic valve replacement. Kardiol serdechno-sosud khir. 2017;10(5):72. doi:10.17116/kardio201710572-73 (In Russian)

11. Sarrafzadeh-Ghadimi N., Ghalichi F., Niroomand-Oscuii H., Fatouraee N. Design of an aortic polymeric valve with asymmetric leaflets and evaluation of its performance by finite element method. Computers in Biology and Medicine. 2022;145:105440. doi:10.1016/j.compbiomed.2022.105440

12. Joseph L, Krishnaswamy A., Tuzcu E.M., Sonny A., Ozkan A., Svensson L.G., Griffin B.P., Thomas J., Kapadia S.R. Relation of cuspal asymmetry to development of aortic stenosis in adults with tricuspid aortic valves. J Heart Valve Dis. 2014;23(4):395-405.

13. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2011;12(4):550-553. doi:10.1510/icvts.2010.253682

14. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;155(6):2379-2387. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.01.087

15. Krane M., Boehm J., Prinzing A., Ziegelmueller J., Holfeld J., Lange R. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;111(1):126-133. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.108

16. Benedetto U., Sinha S., Dimagli A., Dixon L., Stoica S., Cocomello L., Quarto C., Angelini G.D., Dandekar U., Caputo M. Aortic valve neocuspidization with autologous pericardium in adult patients: UK experience and meta-analytic comparison with other aortic valve substitutes. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2021;60(1):34-46. doi:10.1093/ejcts/ezaa472

17. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Aortic Valve Reconstruction Using Autologous Pericardium for Aortic Stenosis. Circ J. 2015;79(7):1504-1510. doi:10.1253/circj.CJ-14-1092

18. Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. Swiss Med Wkly. 2018;148(56). doi:10.4414/smw.2018.14591

19. Iida Y., Fujii S., Akiyama S., Sawa S. Early and mid-term results of isolated aortic valve neocuspidization in patients with aortic stenosis. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018;66(11):648-652. doi:10.1007/s11748-018-0976-0

20. Iida Y., Sawa S., Fujii S., Shimizu H. Aortic valve neocuspidization in patients under 65 years old. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2020;68(8):780-784. doi:10.1007/s11748-020-01302-9

21. Pirola S., Mastroiacovo G., Arlati F.G., Mostardini G., Bonomi A., Penza E., Polvani G. Single Center Five Years' Experience of Ozaki Procedure: Midterm Follow-up. The Annals of Thoracic Surgery. 2021;111(6):1937-1943. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.08.039

22. Koechlin L., Schurr U., Miazza J., Imhof S., Maurer M., Erb J., Gahl B., Santer D., Berdajs D., Eckstein F.S., Reuthebuch O. Echocardiographic and Clinical Follow-up After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. World J Surg. 2020;44(9):3175-3181. doi:10.1007/s00268-020-05588-x

23. Mylonas K.S., Tasoudis P.T., Pavlopoulos D., Kanakis M., Stavridis G.T., Avgerinos D.V. Aortic valve neocuspidization using the Ozaki technique: A meta-analysis of reconstructed patient-level data. American Heart Journal. 2023;255:1-11. doi:10.1016/j.ahj.2022.09.003

24. Unai S., Ozaki S., Johnston D.R., Saito T., Rajeswaran J., Svensson L.G., Blackstone E.H., Pettersson G.B. Aortic Valve Reconstruction With Autologous Pericardium Versus a Bioprosthesis: The Ozaki Procedure in Perspective. JAHA. 2023;12(2):e027391. doi:10.1161/JAHA.122.027391

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Исаев Р.М., Башмаков Н.С., Савина В.А., Дхиф И. Протезирование аортального клапана аутоперикардом без использования шаблонов: непосредственные и среднеотдаленные результаты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 27-37. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-27-37*

To cite: *Komarov R.N., Tkachev M.I., Isaev R.M., Bashmakov N.S., Savina V.A., Dhif I. Aortic valve replacement using autologous pericardium without templates: short and mid-term outcomes. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 27-37. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-27-37*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-38-49

АССОЦИАЦИИ БИОМОЛЕКУЛ, СВЯЗАННЫХ С СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ АДИПОЦИТОВ, С ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА У ЛИЦ ДО 45 ЛЕТ

Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, В.С. Шрамко, Е.В. Гарбузова, Ю.И. Рагино

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», пр. Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• ЭКГ-признаки метаболических нарушений миокарда у мужчин 25–44 лет независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциированы с концентрацией в крови адипсина и обратно – с концентрацией глюкагоноподобного пептида 1.

• ЭКГ-признаки метаболических нарушений миокарда у женщин 25–44 лет прямо ассоциированы с концентрацией в крови С-пептида и обратно – с концентрацией глюкозозависимого инсулинотропного полипептида 1.

Цель	Изучить ассоциации электрофизиологических признаков метаболических нарушений миокарда (МНМ) с биомолекулами, связанными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у лиц 25–44 лет, проживающих в Новосибирске.
Материалы и методы	Проведено одномоментное обследование случайной выборки населения Новосибирска в возрасте 25–44 лет (1 198 человек, 49,7% мужчин и 50,3% женщин). При обследовании в том числе проведена запись электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду. Проанализированы пять ЭКГ-признаков МНМ: смещение сегмента ST выше изолинии, депрессия сегмента ST ниже изолинии, изменения зубца Т, синдром TV1>TV6 и ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка. В крови обследованных методом мультиплексного анализа определены концентрации биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов.
Результаты	Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что ЭКГ-признаки МНМ у мужчин 25–44 лет независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциированы с концентрацией в крови адипсина (Exp B 1,039, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,002–1,077; p = 0,039) и обратно – с концентрацией в крови глюкагоноподобного пептида 1 (Exp B 0,999, 95% ДИ 0,998–1,000; p = 0,042). Наличие ЭКГ-признаков МНМ у женщин 25–44 лет прямо ассоциировано с концентрацией в крови С-пептида (Exp B 1,439, 95% ДИ 1,082–1,915; p = 0,012) и обратно – с концентрацией в крови глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (Exp B 0,986, 95% ДИ 0,978–0,995; p = 0,001).
Заключение	Полученные результаты отражают значимое влияние биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, на возникновение у людей 25–44 лет ЭКГ-признаков МНМ.

Ключевые слова ЭКГ • Метаболические нарушения миокарда • Эпидемиологическое исследование • Лица 25–44 лет • Биомолекулы • Секреторная активность • Висцеральные адипоциты

Поступила в редакцию: *13.06.2023;* ***поступила после доработки:*** *10.07.2023;* ***принята к печати:*** *14.08.2023*

Для корреспонденции: *Евгения Витальевна Гарбузова, stryukova.j@mail.ru; пр. Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090*

Corresponding author: *Evgeniya V. Garbuzova, stryukova.j@mail.ru; 10, Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630090*

RELATIONSHIP BETWEEN BIOMOLECULES ASSOCIATED WITH THE SECRETORY ACTIVITY OF VISCERAL ADIPOCYTES AND LECTROPHYSIOLOGICAL SIGNS OF METABOLIC CARDIOMYOPATHIES IN PERSONS UNDER 45 YEARS OF AGE

N.A. Kuzminykh, L.V. Shcherbakova, E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, V.S. Shramko, E.V. Garbuzova, Yu.I. Ragino

The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• ECG signs of metabolic cardiomyopathies in men aged 25–44 years, regardless of age and waist circumference, are directly associated with the serum adipsin concentration and inversely associated with the concentration of glucagon-like peptide 1 in the blood.

• ECG signs of metabolic cardiomyopathies in women aged 25–44 years are directly associated with the serum c-peptide concentration and inversely associated with the concentration of glucose-dependent insulinotropic polypeptide 1 in the blood.

Aim	To study the relationship between electrophysiological signs of metabolic cardiomyopathy (MC) and biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes in persons aged 25–44 years residing in Novosibirsk.
Methods	The study included 1 198 subjects. A single-stage survey of a random sample of the 25–44-year-old population of Novosibirsk (49.7% men, 50.3% women) was conducted. During the examination, among other things, a resting 12-lead ECGs was recorded, and later the ECGs were classified according to Minnesota Code categories. Five ECG signs of MC were analysed: 1) ST-segment displaced above baseline (ST-segment elevation); 2) ST-segment displaced below baseline (ST-segment depression); 3) T wave changes; 4) TV1>TV6 patterns and 5) ECG signs of left ventricular hypertrophy. Serum concentrations of biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes were determined by multiplex analysis.
Results	The results of multivariate logistic regression analysis showed that the ECG signs of MC in men aged 25–44 years, regardless of age and waist circumference, are directly associated with the serum adipsin concentration (Exp B 1.039, 95% CI 1.002–1.077, p = 0.039) and inversely associated with the concentration of glucagon-like peptide 1 in the blood (Exp B 0.999, 95% CI 0.998–1.000, p = 0.042). ECG signs of MC in women aged 25–44 years are directly associated with the serum peptide concentration (Exp B 1.439, 95% CI 1.082–1.915, p = 0.012) and inversely associated with the concentration of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in the blood (Exp B 0.986, 95% CI 0.978–0.995, p = 0.001).
Conclusion	The results obtained reflect the significant influence of these biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes on the occurrence of ECG signs of MC in young people aged 25–44 years.

Keywords	ECG • Metabolic cardiomyopathies • Epidemiological study • Persons aged 25–44 years • Biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes

Received: *13.06.2023;* ***received in revised form:*** *10.07.2023;* ***accepted:*** *14.08.2023*

Список сокращений

МНМ – метаболические нарушения миокарда
ЭКГ – электрокардиограмма
GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид
GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной инвалидизации и смертности населения трудоспособного возраста в России и мире. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в России, показали тенденцию

увеличения распространенности сердечно-сосудистых патологий и их факторов риска среди населения молодого возраста [1–5]. Один из таких факторов риска – ожирение, в частности абдоминальное. Большинство проводимых в последние годы в России и мире исследований посвящены изучению влияния абдоминального ожирения на развитие сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии и атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. Жировая ткань при абдоминальном ожирении обладает эндокринной способностью вырабатывать и выделять метаболические соединения, отвечающие за гомеостаз организма, а также выступать в качестве их рецептора. Молекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, являются адипокины, цитокины и метаболические гормоны [9, 10].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний могут приводить в том числе к развитию метаболических нарушений миокарда и кардиомиопатий, симптомы которых не занимают весомое место в клинической картине заболевания. Нарушение нейроэндокринных влияний с развитием энергетического и электролитного дефицита сердечной мышцы и тканевой гипоксии лежит в основе этой патологии [11–14]. Решающее значение в оценке функционального состояния миокарда и диагностике его дистрофии имеют инструментальные исследования. Электрокардиография остается одним из наиболее изученных и широко применяемых методов диагностики, позволяющих выявлять нарушения проводимости, косвенные признаки гипертрофии отделов сердца и другие электрофизиологические признаки метаболических нарушений миокарда (МНМ) [15–19].

В аспекте ассоциации (причинно-следственной связи) абдоминального ожирения и МНМ молодое население трудоспособного фертильного возраста изучено мало. В настоящем исследовании оценены ассоциации биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с электрофизиологическими признаками МНМ у лиц в возрасте до 45 лет.

Материалы и методы

В НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН проведено одномоментное обследование случайной выборки жителей Новосибирска. Для построения выборки использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования Новосибирской области. В настоящее исследование включено 1 198 человек (595 мужчин и 603 женщины, 49,7 и 50,3% соответственно).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

В программу обследования входили в том числе опрос о привычке курения, антропометрия, трехкратное измерение артериального давления, запись электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду. Проанализированы пять ЭКГ-признаков МНМ: 1) смещение сегмента ST выше изолинии >0,5 мм выпуклостью, обращенной вниз; 2) депрессия сегмента ST ниже изолинии >0,5 мм неишемического типа (быстро косовосходящий сегмент ST со снижением менее чем на 0,15 мВ (1,5 мм) после точки J); 3) изменения зубца T (уплощение, сглаженность и снижение амплитуды зубца T в отведениях, где зубец R является ведущим; двухфазный в отведениях II, V3–V6, двугорбый в отведениях V2–V6, отрицательный в отведениях I, II, AVF, V3–V6); 4) синдром TV1>TV6 (амплитуда T в V1 превышает амплитуду T в V6 как признак нагрузки на миокард левого желудочка и ранний качественный ЭКГ-признак гипертрофии левого желудочка); 5) ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка (признаки Соколова – Лайона (S v1 + R v5(v6)) ≥35 мм, Губнера – Унгерлейдера (RI + SIII) >25 мм, R aVL >11 мм, R V5(V6) ≥27 мм, Корнельский вольтажный признак (R aVL + S v3) >28 мм) [19].

Однократный забор крови из локтевой вены проводили утром натощак – через 12 ч после приема пищи. В фундаментальных биохимических исследованиях мы с помощью мультиплексного анализа на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX (США) определяли в крови уровни биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов: адипонектина, адипсина, липокалина 2, резистина и ингибитора активатора плазминогена 1 – с использованием набора Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 (EMD Millipore Corp., Германия); амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), глюкагона, инсулина, панкреатического полипептида, пептида YY, интерлейкина 6, лептина, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, фактора некроза опухоли альфа и секретина – с использованием набора Human Metabolic Hormone V3 (EMD Millipore Corp., Германия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics for Windows, версия 17 (SPSS Inc., США), с оценкой для каждой переменной медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (непараметрическое распределение признаков). Использовали методы сравнения выборок: U-критерий Манна – Уитни при сравнении медиан, критерий Уилкоксона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением критерия Даннета для множественного сравнения, расчет отношения шансов по таблицам сопряженности, расчет отношения шансов в логистической

регрессионной модели, критерий χ^2, t-критерий. Использован 95% уровень статистической значимости.

Результаты

Средний возраст представителей исследуемой выборки составил 35,6±5,8 года: 35,4±6,0 года для мужчин, 36,0±5,9 года для женщин (p>0,05).

Распространенность ЭКГ-признаков МНМ составила 40,8%. У мужчин до 45 лет этот показатель был в 1,85 раза выше, чем у женщин (53,1 и 28,7% соответственно; p = 0,0001) (табл. 1). Среди лиц с МНМ мужчин было 64,6%, женщин – 35,4% (p = 0,0001), поэтому далее статистическая обработка результатов проведена отдельно для мужского и женского пола.

Мы провели сравнительный анализ биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с наличием и отсутствием МНМ между подгруппами мужчин и женщин. У мужчин с ЭКГ-признаками МНМ в крови были выше уровни адипсина (в 1,1 раза) и ингибитора активатора плазминогена 1 (в 1,4 раза), ниже уровни амилина (в 1,3 раза), интерлейкина 6 (в 1,1 раза), лептина (в 1,15 раза) и GLP-1 (в 1,26 раза) в сравнении с мужчинами без ЭКГ-признаков МНМ (табл. 2).

Таблица 1. Распространенность ЭКГ-признаков МНМ у мужчин и женщин до 45 лет
Table 1. Prevalence of ECG signs of metabolic cardiomyopathy in men and women under 45 years of age

Показатель / Parameter		МНМ / Metabolic cardiomyopathy		Всего / Total
		Нет / Presence	Есть / Absence	
Мужчины / Men	% внутри пола / gender	46,9	**53,1**	100
	% внутри МНМ / metabolic cardiomyopathy	39,4	**64,6**	49,7
	% общего числа / total	23,3	**26,4**	49,7
Женщины / Women	% внутри пола / gender	71,3	**28,7**	100
	% внутри МНМ / metabolic cardiomyopathy	60,6	**35,4**	50,3
	% общего числа / total	35,9	**14,4**	50,3
Всего / All genders	% внутри пола / gender	59,2	40,8	100
	% внутри МНМ / metabolic cardiomyopathy	100	100	100
	% общего числа / total	59,2	40,8	100

Примечание: *МНМ – метаболические нарушения миокарда.*

Таблица 2. Анализ уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у мужчин до 45 лет с ЭКГ-признаками метаболических изменений миокарда (Me [25%; 75%])
Table 2. Analysis of serum levels of biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes in men under 45 years of age with ECG signs of metabolic changes in the myocardium (Me [25%; 75%])

Показатель / Parameter	Нет МНМ / no metabolic cardiomyopathy, n = 279	Есть МНМ / metabolic cardiomyopathy, n = 316	p
Адипонектин, пг/мл / Adiponectin, pg/mL	33,5 [22,4; 116,8]	37,6 [24,5; 116,1]	0,355
Адипсин, пг/мл / Adipsin, pg/mL	10,7 [7,0; 13,6]	12,2 [9,1; 14,5]	0,002
Липокалин 2, Адипсин, пг/мл / Lipocalin-2, ng/mL, Adipsin, pg/mL	368,4 [188,3; 1163,3]	463,4 [228,5; 1198,6]	0,325
PAI-1, пг/мл / pg/mL	21,4 [12,2; 32,4]	23,6 [15,8; 33,8]	0,048
Резистин, пг/мл / Resistin, pg/mL	450,7 [32,3; 599,7]	180,0 [25,7; 595,9]	0,351
Амилин, пг/мл / Amylin, pg/mL	8,2 [5,8; 14,9]	6,4 [1,7; 14,3]	0,005
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/mL	36,4 [22,6; 95,4]	30,7 [17,3; 85,2]	0,084
IL-6, пг/мл / pg/mL	1,6 [0,8; 5,8]	1,4 [0,7; 2,8]	0,005
ФНО-α, пг/мл / TNF-α,pg/mL	4,7 [3,1; 7,5]	5,6 [3,4; 7,7]	0,200
MCP-1, пг/мл / pg/mL	264,9 [177,8; 340,7]	250,4 [170,4; 329,7]	0,278
Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/mL	509,5 [340,8; 730,1]	478,5 [319,4; 678,6]	0,305
С-пептид, пг/мл / C-peptide, ng/mL	0,6 [0,2; 1,2]	0,7 [0,2; 1,1]	0,533
Лептин, пг/мл / Leptin, ng/mL	2,3 [1,1; 5,2]	2,0 [0,9; 4,7]	0,025
PP, пг/мл / pg/mL	42,7 [25,4; 84,6]	47,4 [24,0; 81,7]	0,758
PYY, пг/мл / pg/mL	61,3 [44,7; 101,8]	58,0 [40,8; 84,3]	0,219
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/mL	19,0 [12,4; 73,9]	20,6 [15,2; 41,2]	0,879
GIP, пг/мл / pg/mL	32,8 [19,0; 58,4]	28,1 [18,3; 56,9]	0,476
GLP-1, пг/мл / pg/mL	411,6 [203,8; 582,0]	326,3 [187,4; 515,2]	0,007
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/mL	11,6 [9,0; 26,9]	12,0 [8,7; 24,5]	0,859

Примечание: *МНМ – метаболические нарушения миокарда; ФНО – фактор некроза опухоли-α; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.*
Note: GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte-chemoattractant protein 1; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; TNF-α – tumor necrosis factor-α.

У женщин с ЭКГ-признаками МНМ в крови были выше уровни моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (в 1,1 раза) и GLP-1 (в 1,17 раза), ниже уровень GIP (в 1,25 раза) в сравнении с женщинами без ЭКГ-признаков МНМ (табл. 3).

Проведенный далее однофакторный корреляционный анализ показал зависимость исследованных нами биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, от возраста и окружности талии (табл. 4). Выявлены корреляционные связи средней силы с окружностью талии для лептина у мужчин и женщин и для С-пептида у женщин.

Пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ продемонстрировал независимые связи исследованных нами биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с наличием ЭКГ-признаков МНМ (табл. 5). Так, ЭКГ-признаки МНМ у мужчин 25–44 лет независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциированы с концентрацией в крови адипсина и обратно – с концентрацией GLP-1. ЭКГ-признаки МНМ у женщин 25–44 лет прямо ассоциированы с концентрацией в крови С-пептида и обратно – с концентрацией GIP. Полученные результаты отражают значимое влияние биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, на возникновение у людей 25–44 лет ЭКГ-признаков МНМ.

Обсуждение

Относительно недавно исследователи обратили внимание на влияние некоторых адипоцитокинов на развитие поражений сердечно-сосудистой системы (метаболическая и инсулинрезистентная кардиомиопатии) при инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа [20–22] и у пациентов с метаболическим синдромом [23, 24].

Одну из решающих ролей в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности у больных метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением играют адипокины, продуцируемые висцеральными адипоцитами. Факторы метаболических нарушений и провоспалительные компоненты вносят существенный вклад в изменение миокарда и развитие хронической сердечной

Таблица 3. Анализ уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у женщин до 45 лет с ЭКГ-признаками метаболических изменений миокарда (Me [25%; 75%])
Table 3. Analysis of serum levels of biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes in women under 45 years of age with ECG signs of metabolic changes in the myocardium (Me [25%; 75%])

Показатель / Parameter	Нет МНМ / no metabolic cardiomyopathy, n = 430	Есть МНМ / metabolic cardiomyopathy, n = 173	p
Адипонектин, пг/мл / Adiponectin, pg/mL	39,5 [29,9; 119,8]	38,8 [31,9; 108,7]	0,713
Адипсин, пг/мл / Adipsin, pg/mL	11,6 [6,9; 14,0]	12,0 [7,2; 14,3]	0,898
Липокалин 2, пг/мл / Lipocalin-2, ng/mL	396,6 [198,9; 1073,4]	356,5 [179,4; 1124,6]	0,615
PAI-1, пг/мл / pg/mL	20,3 [12,3; 29,6]	19,8 [11,9; 32,0]	0,901
Резистин, пг/мл / Resistin, pg/mL	111,5 [23,5; 595,7]	118,0 [21,8; 617,5]	0,330
Амилин, пг/мл / Amylin, pg/mL	5,9 [1,3; 10,0]	5,6 [0,8; 13,8]	0,387
Грелин, пг/мл / Ghrelin, pg/mL	36,4 [17,3; 97,4]	36,9 [22,8; 77,0]	0,812
IL-6, пг/мл / pg/mL	0,9 [0,5; 1,9]	1,1 [0,5; 2,0]	0,178
ФНО-α, пг/мл / TNF-α,pg/mL	4,1 [2,7; 6,5]	4,5 [2,9; 7,1]	0,195
MCP-1, пг/мл / pg/mL	219,4 [146,7; 290,4]	241,1 [164,7; 304,9]	0,036
Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/mL	410,4 [272,9; 651,0]	473,7 [343,9; 700,6]	0,086
С-пептид, пг/мл / C-peptide, ng/mL	0,8 [0,4; 1,2]	0,9 [0,5; 1,3]	0,115
Лептин, пг/мл / Leptin, ng/mL	6,6 [3,5; 12,9]	6,5 [3,5; 12,4]	0,950
PP, пг/мл / pg/mL	36,8 [21,4; 72,1]	33,2 [19,9; 77,6]	0,628
PYY, пг/мл / pg/mL	51,2 [36,0; 69,1]	57,0 [32,3; 70,6]	0,577
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/mL	25,0 [17,1; 68,6]	20,9 [16,6; 83,0]	0,901
GIP, пг/мл / pg/mL	24,8 [15,1; 47,1]	19,8 [13,5; 33,9]	0,002
GLP-1, пг/мл / pg/mL	229,4 [157,6; 411,2]	267,8 [166,5; 464,5]	0,035
Глюкагон / Glucagon, пг/мл / pg/mL	11,2 [5,4; 20,2]	11,2 [5,4; 17,3]	0,461

Примечание: *МНМ – метаболические нарушения миокарда; ФНО – фактор некроза опухоли-α; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.*
Note: *GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte-chemoattractant protein 1; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; TNF-α – tumor necrosis factor-α.*

Таблица 4. Корреляционные связи биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с возрастом и окружностью талии у мужчин и женщин с метаболическими изменениями миокарда
Table 4. Correlations of biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes with age and WC in men and women with metabolic cardiomyopathy

Биомолекулы / Biomolecules	Показатель / Parameter	Возраст / Age		ОТ / WC	
		Мужчины / Men	Женщины / Women	Мужчины / Men	Женщины / Women
Амилин / Amylin	r-Спирмена / Spearman	0,270	0,353	0,272	0,198
	p	0,00001	0,0001	0,00006	0,018
Грелин / Ghrelin	r-Спирмена / Spearman	0,023	0,105	0,024	0,104
	p	0,747	0,253	0,737	0,255
GIP	r-Спирмена / Spearman	0,073	0,086	0,086	–0,126
	p	0,191	0,260	0,125	0,096
GLP-1	r-Спирмена / Spearman	–0,051	0,274	0,172	0,199
	p	0,360	0,0002	0,002	0,008
Глюкагон / Glucagon	r-Спирмена / Spearman	–0,020	0,203	0,153	0,081
	p	0,764	0,057	0,026	0,447
IL-6	r-Спирмена / Spearman	0,241	0,367	0,185	0,316
	p	0,00001	0,00001	0,002	0,0001
Инсулин / Insulin	r-Спирмена / Spearman	0,029	0,162	0,271	0,242
	p	0,674	0,087	0,00005	0,010
Лептин / Leptin	r-Спирмена / Spearman	0,069	0,107	**0,679***	**0,649***
	p	0,224	0,159	**0,00001**	**0,00001**
MCP-1	r-Спирмена / Spearman	0,002	0,097	–0,099	0,116
	p	0,961	0,200	0,074	0,128
PP	r-Спирмена / Spearman	0,175	0,265	0,088	–0,074
	p	0,001	0,0004	0,113	0,334
PYY	r-Спирмена / Spearman	0,047	–0,0763	0,086	–0,040
	p	0,515	0,467	0,234	0,703
Секретин / Secretin	r-Спирмена / Spearman	0,019	–0,039	–0,147	–0,044
	p	0,824	0,736	0,091	0,705
ФНО-α / TNF-α	r-Спирмена / Spearman	0,046	0,166	0,068	0,297
	p	0,406	0,029	0,225	0,00005
Адипонектин / Adiponectin	r Спирмена / Spearman	0,151	0,174	–0,247	–0,036
	p	0,025	0,137	0,0002	0,759
Адипсин / Adipsin	r-Спирмена / Spearman	0,036	0,134	–0,021	0,114
	p	0,547	0,121	0,729	0,185
Липокалин 2 / Lipocalin-2	r-Спирмена / Spearman	0,166	0,182	0,002	0,139
	p	0,002	0,016	0,963	0,068
PAI-1	r Спирмена / Spearman	–0,126	–0,158	0,118	0,241
	p	0,083	0,108	0,105	0,013
Резистин / Resistin	r-Спирмена / Spearman	0,245	0,338	0,120	0,126
	p	0,00001	0,00005	0,058	0,144
С-пептид / C-peptide	r-Спирмена / Spearman	0,045	0,079	0,334	**0,426 ***
	p	0,421	0,298	0,00001	**0,00001**

Примечание: ** корреляция средней силы; ОТ – окружность талии; ФНО – фактор некроза опухоли-α; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.*
Note: ** correlation of moderate strength; GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte-chemoattractant protein 1; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; TNF-α – tumor necrosis factor-α; WC – waist circumference.*

недостаточности у больных метаболическим синдромом. Многочисленные исследования свидетельствуют о четкой связи степени ожирения, тяжести сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии с выраженными морфофункциональными изменениями миокарда. Секретируемые висцеральными адипоцитами при абдоминальном ожирении адипоцитокины играют активную роль в метаболизме миокарда, их гиперпродукция приводит к возникновению митохондриальной дисфункции, нарушается метаболизм, что индуцирует апоптоз кардиомиоцитов. Это в свою очередь запускает процессы формирования диастолической дисфункции миокарда у больных ожирением. Кроме того, ангиотензин II, в избытке секретируемый адипоцитами при абдоминальном ожирении, повышает синтез фибробластов и способствует развитию фиброза миокарда, при этом фиброз может предшествовать развитию гипертрофии миокарда левого желудочка [25].

В настоящем исследовании мы оценили метаболические изменения миокарда с помощью ЭКГ-признаков у лиц до 45 лет и их ассоциации с биомолекулами, связанными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов. Полученные нами данные различаются для мужчин и женщин молодого возраста. Так, ЭКГ-признаки МНМ у мужчин 25–44 лет независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциированы с концентрацией в крови адипсина и обратно – с концентрацией GLP-1. Представленные нами результаты не противоречат известным данным мировой литературы в отношении адипсина и GLP-1. Адипсин является членом трипсинового семейства пептидаз и в основном секретируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами, катализируя лимитирующую стадию альтернативного пути комплемента, влияет на системные метаболические процессы и регулирует энергетический обмен. По данным некоторых авторов, адипсин представляет собой новый биомаркер, который предиктирует риск смерти от всех причин и повторную госпитализацию у пациентов с ишемической болезнью сердца [26–28]. Результаты исследований кардиоваскулярной биологии инкретинов, к которым относится GLP-1, показали четкий кардиопротективный эффект этих соединений. Известно, что при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме действие инкретинов снижено. Поэтому агонисты рецептора GLP-1 активно и успешно применяют у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в том числе при наличии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности для кардиопротекции [29–32].

Согласно нашим результатам, наличие ЭКГ-признаков МНМ у женщин 25–44 лет прямо ассоциировано с концентрацией в крови С-пептида и обратно ассоциировано с концентрацией в крови другого инкретина – GIP. Полученные нами данные также не противоречат публикациям мировой литературы в отношении С-пептида и GIP. Уровень в крови С-пептида (концевого пептида инсулина) повышен при инсулинорезистентности

Таблица 5. Результаты пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с метаболическими изменениями миокарда у мужчин и женщин 25–44 лет
Table 5. Results of step-by-step multivariate logistic regression analysis of association between biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes and the risk of metabolic cardiomyopathy in men and women aged 25–44

Показатель / Parameter	Пол / Gender	B	Exp B	95,0% ДИ / CI Exp B	p
Возраст / Age	Мужчины / Men	–0,031	0,969	0,944–0,996	0,025
	Женщины / Women	–0,027	0,973	0,945–1,003	0,073
Окружность талии / Waist circumference	Мужчины / Men	–0,026	0,974	0,958–0,991	0,003
	Женщины / Women	–0,015	0,985	0,968–1,002	0,074
Адипсин / Adipsin	Мужчины / Men	0,038	1,039	1,002–1,077	0,039
	Женщины / Women	–0,006	0,994	0,977–1,012	0,537
PAI-1	Мужчины / Men	0,001	1,001	0,999–1,002	0,111
	Женщины / Women	–0,001	0,999	0,998–1,001	0,261
Амилин / Amylin	Мужчины / Men	–0,015	0,985	0,969–1,001	0,063
	Женщины / Women	–0,002	0,998	0,972–1,025	0,904
IL-6	Мужчины / Men	–0,060	0,941	0,893–0,993	0,126
	Женщины / Women	0,026	1,026	0,973–1,083	0,342
MCP-1	Мужчины / Men	–0,001	0,999	0,998–1,001	0,253
	Женщины / Women	0,001	1,001	1,000–1,003	0,082
С-пептид / C-peptide	Мужчины / Men	–0,049	0,952	0,772–1,174	0,645
	Женщины / Women	0,364	1,439	1,082–1,915	0,012
Лептин / Leptin	Мужчины / Men	–0,21	0,979	0,950–1,008	0,158
	Женщины / Women	–0,011	0,989	0,985–1,002	0,556
GIP	Мужчины / Men	–0,001	0,999	0,995–1,002	0,453
	Женщины / Women	–0,014	0,986	0,978–0,995	0,001
GLP-1	Мужчины / Men	–0,001	0,999	0,998–1,000	0,042
	Женщины / Women	0,001	1,001	1,000–1,001	0,121

Примечание: *ДИ – доверительный интервал; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; IL-6 – интерлейкин 6; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1.*
Note: *CI – confidence interval; GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide 1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1 – monocyte-chemoattractant protein 1; PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1.*

при метаболическом синдроме и сахарном диабете 2-го типа, в некоторых исследованиях также обсуждается, что С-пептид может быть кардиометаболическим предиктором [22, 33]. GIP, как инкретин, действует на островковые β-клетки, усиливая секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Новые открытия в области биологии рецептора GIP в жировой ткани, а также данные о том, что коагонисты рецепторов GLP-1 и GIP способствуют большей потере веса, чем при применении только агонистов GLP-1, вызвали постоянный интерес к манипулированию активностью рецептора GIP для лечения ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди причин смерти людей с сахарным диабетом 2-го типа, также растет интерес к пониманию сердечно-сосудистых кардиопротективных эффектов GIP/рецептора GIP [34–37].

Заключение

Полученные результаты отражают значимое влияние изученных нами биомолекул на возникновение у людей 25–44 лет метаболических нарушений миокарда (зафиксированных ЭКГ). У мужчин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови адипокина, адипсина и обратно ассоциировано с уровнем инкретина с кардиопротективными свойствами – GLP-1. У женщин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови С-пептида и обратно ассоциировано с уровнем инкретина с кардиопротективными свойствами – GIP. Эти данные подчеркивают общность кардиометаболических изменений в организме под влиянием биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью адипоцитов.

Конфликт интересов

Н.А. Кузьминых заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Щербакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Каштанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Полонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Шрамко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Гарбузова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию № 122031700094-5 и при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-15-00022.

Информация об авторах

Кузьминых Наталья Александровна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8649-1979

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

Каштанова Елена Владимировна, доктор биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Полонская Яна Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского

Author Information Form

Kuzminykh Natalia A., PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8649-1979

Shcherbakova Lilia V., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Trials, Population and Preventive Research of Internal and Endocrine Diseases, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

Kashtanova Elena V., PhD, Head of the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, the Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Polonskaya Yana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution,

института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Шрамко Виктория Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Гарбузова Евгения Витальевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5316-4664

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

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Shramko Victoria S., PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Garbuzova Evgeniya V., PhD, Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5316-4664

Ragino Yulia I., PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вилков В.Г., Шальнова С.А. Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А. Тридцатилетняя динамика распространенности кардиометаболических факторов риска в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2497. doi:10.15829/1728-8800-2020-2497

2. Викторова И.А., Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Муромцева Г.А. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском

регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815

3. Cuspidi C., Facchetti R., Bombelli M., Tadic M., Sala C., Grassi G., Mancia G. High normal blood pressure and left ventricular hypertrophy echocardiographic findings from the PAMELA population. Hypertension. 2019; 73(3):612-9. doi:10.1161/Hypertensionaha.118.12114.

4. He H.J., Lee S., Lee E.K., Lee O., Ha E., Park E.M., Kim S.J., Kang D.H., Choi K.B., Kim S.J., Ryu D.R. Association of blood pressure components with mortality and cardiovascular events in prehypertensive individuals: a nationwide population-based cohort study. Ann. Med. 2018; 50(5):443-52. https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1492146.

5. Heiskanen J.S., Ruohonen S., Rovio S.P., Kyto V. Determinants of left ventricular diastolic function. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Echocardiography. 2019; 36(5):854-61. doi:10.1111/echo.14321.

6. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Яровая Е.Б., Блинова Н.В., Орловский А.А., Коносова И.Д., Шальнова С.А., Ротарь О.П., Конради А.О., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Терапевтический архив. 2018; 90(10):14-22. doi:10.26442/terarkh2018901014-22

7. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Евстифеева С.Е., Драпкина О.В.Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

8. Громнацкий Н.И., Петрова Г.А. Особенности поражения сердца при метаболическом синдроме у пациентов молодого и среднего возраста. Российский кардиологический журнал. 2007; (5): 24-27.

9. Landecho M.F., Tuero C., Valentí V., Bilbao I., de la Higuera M., Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. Nutrients. 2019; 11(11): 2664. doi:10.3390/nu11112664.

10. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. ClinSci (Lond). 2021; 135(6): 731-752. doi:10.1042/CS20200895.

11. Антропова О.Н., Силкина С.Б., Полякова И.Г., Перевозчикова Т.В. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертонией и артериальной гипертонией. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(6):3797.doi:10.15829/1560-4071-2020-3797.

12. Богатырева Ф.М., Каплунова В.Ю., Кожевникова М.В., Шакарьянц Г.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь маркеров фиброза и ремоделирования миокарда у пациентов с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(3):3140. doi:10.15829/1728-8800-2022-3140.

13. Шишкова В.Н., Мартынов А.И. Инсулинорезистентность: фокус на патогенез кардиомиопатии. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. doi:10.26442/20751753.2020.10.200341

14. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):42-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.

15. Муромцева Г.А., Вилков В.Г., Константинов В.В. Деев А.Д., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Распространенность электрокардиографических нарушений в российской популяции в начале XXI века (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2018;(12):7-17. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-7-17.

16. Тимошенко Н.А., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Метаболическая кардиомиопатия. современное состояние проблемы. Атеросклероз. 2013;9(1):65-76.

17. Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Ассоциации ЭКГ феномена TV1>TV6 как электрофизиологического признака метаболических нарушений миокарда с факторами риска ишемической болезни сердца в популяции 25–44 лет. Атеросклероз. 2021;17(2):22-32. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-2-22-32.

18. Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В., Шрамко В.С., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Ассоциации элевации и депрессии сегмента ST, изменений зубца Т как электрофизиологических признаков метаболических нарушений миокарда с липидными и нелипидными факторами риска ишемической болезни сердца в популяции 25–44 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(4): 29-38. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-4-29-38.

19. Кузьминых Н.А., ЩербаковаЛ .В., Шрамко В.С.. Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда в молодой популяции 25-44 лет. Профилактическая медицина. 2021; 24(12): 49–56. doi:10.17116/profmed20212412149.

20. Александров. А.А., Шацкая О.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Абдалкина Е.Н., Дроздова Е.Н., Шестакова М.В. Диабетическая кардиомиопатия. Резистин: контроль гипертрофии миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10(5): 534-539. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-534-539.

21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Никонова Т.В., Суркова Е.В., Кононенко И.В. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23(2S): 4-102. doi:10.14341/DM12507.

22. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. Journal of the American College of Cardiology. 2008; Vol. 51, No. 2: 93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021

23. Цанава И.А., Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ. 2017; 11:785–789.

24. Ройтман А.П., Федорова Т.А., Иванова Е.А., Бугров А.В., Долгов В.В. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. Лабораторная служба. 2018; 7(4): 5-10. doi:10.17116/labs201870415.

25. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М: МИА; 2011. 220 с.

26. Литвинова Л.С., Василенко М.А., Затолокин П.А., Аксенова Н.Н., Фаттахов Н.С., Вайсбейн И.З., Миронюк Н.И., Кириенкова Е.В. Роль адипокинов в регуляции метаболических процессов при коррекции ожирения. Сахарный диабет. 2014;17(3):51-59. doi:10.14341/DM2014351-59.

27. Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T., Kurosawa R., Nogi M., Sunamura S., Yaoita N., Omura J., Aoki T., Tatebe S., Sugimura K., Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. J Am Heart Assoc.2019, 8:e013716. doi:10.1161/JAHA.119.013716

28. Man W., Song X., Xiong Z., Gu J., Lin J., Gu X., Yu D., Li C., Jiang M., Zhang X., Yang Z., Cao Y., Zhang Y., Shu X., Wu D., Wang H., Ji G., Sun D. Exosomes derived from pericardial adipose tissues attenuate cardiac remodeling following myocardial infarction by Adipsin-regulated iron homeostasis. Front Cardiovasc Med.2022; 9: 1003282. doi:10.3389/fcvm.2022.1003282.

29. Woo J.S., Kim W., Ha S.J., Kim J.B., Kim S.J., Kim W.S., Seon H.J., Kim K.S. Cardioprotective effects of exenatide

in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(9):2252–2260. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301586

30. Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. Endocr Rev. 2012;33(2):187-215. doi:10.1210/er.2011-1052

31. Sivertsen J., Rosenmeier J., Holst J.J., Vilsbøll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. Nat Rev Cardiol. 2012;9(4):209-222. doi:10.1038/nrcardio.2011.211

32. Ussher J.R., Baggio L.L., Campbell J.E., Mulvihill E.E., Kim M., Kabir M.G., Cao X., Baranek B.M., Stoffers D.A., Seeley R.J., Drucker D.J. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. MolMetab2014; 3(5): 507-17.doi:10.1016/j.molmet.2014.04.009.

33. Mahmoodi M.R., Najafipour H. Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. PLoS One. 2022; 17(5): e0268927. doi:10.1371/journal.pone.0268927.

34. Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. Diabetes Res ClinPract. 2011; 93 Suppl 1: S32-36. doi:10.1016/S0168-8227(11)70011-0.

35. Hiromura M., Mori Y., Kohashi K., Terasaki M., Shinmura K., Negoro T., Kawashima H., Kogure M., Wachi T., Watanabe R., Sato K., Kushima H., Tomoyasu M., Nakano Y., Yamada Y., Watanabe T., Hirano T. Suppressive Effects of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Angiotensin II-Infused Mouse Models. CircJ. 2016; 80(9): 1988-97. doi:10.1253/circj.CJ-16-0152.

36. Hiromura M., MoriY., Terasaki M., Kushima H., Saito T., Osaka N., Yashima H., Ohara M., Fukui T., Matsui T., Yamagishi S.I. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits cardiac hypertrophy and fibrosis in diabetic mice via suppression of TGF-β2. DiabVasc Dis Res. 2021; 18(2): 1479164121999034. doi:10.1177/1479164121999034.

37. Greenwell A.A., Chahade J.J., Ussher J.R. Cardiovascular biology of the GIP receptor. Peptides. 2020; 125: 170228. doi:10.1016/j.peptides.2019.170228.

REFERENCES

1. Vilkov V.G., Shalnova S.A., BalanovaYu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A. Prevalence of hypotension in populations of the Russian Federation and the United States of America according to 30-year follow-up. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2497. doi:10.15829/1728-8800-2020-2497 (In Russian)

2. Viktorova I.A., Shirlina N.G., Stasenko V.L., Muromtseva G.A. The prevalence of traditional risk factors for cardiovascular disease in the Omsk region: data of the ESSE-RF2 study. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(6):3815. doi:10.15829/1560-4071-2020-3815 (In Russian)

3. Cuspidi C., Facchetti R., Bombelli M., Tadic M., Sala C., Grassi G., Mancia G. High normal blood pressure and left ventricular hypertrophy echocardiographic findings from the PAMELA population. Hypertension. 2019; 73(3):612-9. doi:10.1161/Hypertensionaha.118.12114.

4. He H.J., Lee S., Lee E.K., Lee O., Ha E., Park E.M., Kim S.J., Kang D.H., Choi K.B., Kim S.J., Ryu D.R. Association of blood pressure components with mortality and cardiovascular events in prehypertensive individuals: a nationwide population-based cohort study. Ann. Med. 2018; 50(5):443-52. https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1492146.

5. Heiskanen J.S., Ruohonen S., Rovio S.P., Kyto V. Determinants of left ventricular diastolic function. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Echocardiography. 2019; 36(5):854-61. doi:10.1111/echo.14321.

6. Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Y.A., Yarovaya E.B., Blinova N.V., Orlovsky A.A., Konosova I.D., Shalnova S.A., Rotar' O.P., Konradi A.O., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A.. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study - ESSE-RF. Ter Arkh. 2018 Nov 22;90(10):14-22. doi: 10.26442/terarkh2018901014-22. (In Russian)

7. BalanovaYu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Evstifeeva S.E., Drapkina O.M. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-130. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (In Russian).

8. Gromnatsky N.I., Petrova G.D. Heart pathology in young and middle-aged patients with metabolic syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2007;(5):24-27. (In Russian)

9. Landecho M.F., Tuero C., Valentí V., Bilbao I., de la Higuera M., Frühbeck G. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. Nutrients. 2019; 11(11): 2664. doi:10.3390/nu11112664.

10. Taylor E.B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. ClinSci (Lond). 2021; 135(6): 731-752. doi:10.1042/CS20200895.

11. Antropova O.N., Silkina S.B., Polyakova I.G. et al. Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(6):3797. doi:10.15829/1560-4071-2020-3797 (In Russian)

12. Bogatyreva F.M., Kaplunova V.Yu., Kozhevnikova M.V., Shakaryants G.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Correlation between markers of fibrosis and myocardial remodeling in patients with various course of hypertrophic cardiomyopathy. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(3):3140. doi:10.15829/1728-8800-2022-3140. (In Russian)

13. Shishkova V.N., Martynov A.I. Insulin resistance: focus on the pathogenesis of cardiomyopathy. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 52–54. doi:10.26442/20751753.2020.10.200341 (In Russian)

14. Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):42-47. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47. (In Russian)

15. Muromtseva G.A., Vilkov V.G., Konstantinov V.V., Deev A.D., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. The prevalence of electrocardiographic abnormalities in the Russian population in the early 21st century (the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2018;(12):7-17. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-7-17. (In Russian)

16. Timoshenko N.A., RaginoYu.I., Voevoda M.I. Metabolic cardiomyopathy. current state of problem. Ateroscleroz. 2013;9(1):65-76. (In Russian)

17. Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I. The association of ecg TV1>TV6 phenomenon as electrophysiological sign of metabolic myocardial disorders with risk factors for ischemic heart disease in the population of 25–44 years. Ateroscleroz. 2021;17(2):22-32. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-2-22-32. (In Russian)

18. Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Shramko V.S., Denisova D.V., Ragino Yu.I. ST segment elevation and depression, and T-wave changes as electrophysiological signs of metabolic disorders with lipid and non-lipid risk factors for ischemic heart disease in the 25–44-year-old population. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(4):29-38. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-4-29-38. (In Russian)

19. Kuzminykh N.A., Scherbakova L.V., Shramko V.S.,

Denisova D.V., Ragino Yu.I. Associations of cardiovascular disease risk factors with electrophysiological signs of myocardial metabolic disorders in young people 25—44 years old. ProfilakticheskayaMeditsina. 2021;24(12):49-56. doi:10.17116/profmed20212412149. (In Russian)

20. Aleksandrov A.A., Shatskaya O.A., Kuharenko S.S., Yadrihinskaya M.N., Abdalkina E.N., Drozdova E.N., Shestakova M.V. Diabetic cardiomyopathy. resistin: a control of a myocardial hypertrophy. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-5-534-539. 2014;10(5):534-539. (In Russian)

21. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.) doi:10.14341/DM12507 etal. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus. 2020;23(2S):4-102. doi:10.14341/DM12507. (In Russian)

22. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-Resistant Cardiomyopathy: Clinical Evidence, Mechanisms, and Treatment Options. Journal of the American College of Cardiology. 2008; Vol. 51, No. 2: 93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021

23. Tsanava I.A., Sharonova L.A., Verbovoy A.F. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases. RMJ. 2017; 11:785–789. (In Russian)

24. Roytman A.P., Fedorova T.A., Ivanova E.A., Bugrov A.V., Dolgov V.V. The role of metabolism disorders, inflammation, myocardial injury in development chronic heart failure in metabolic syndrome patients. Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba. 2018;7(4):5-10. doi:10.17116/labs201870415. (In Russian).

25. Drapkina O.M., Ivashkin V.T., Korneeva O.N. Klinicheskie variant metabolicheskogo sindroma. Moscow:MIA; 2011. (In Russian)

26. Litvinova L.S., Vasilenko M.A., Zatolokin P.A., Aksenova N.N., Fattakhov N.S., Vaysbeyn I.Z., Mironyuk N.I., Kirienkova E.V. Adipokines in metabolic processes regulating during obesity treatment. Diabetes mellitus. 2014;17(3):51-59. doi:10.14341/DM2014351-59. (In Russian)

27. Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T., Kurosawa R., Nogi M., Sunamura S., Yaoita N., Omura J., Aoki T., Tatebe S., Sugimura K., Takahashi J, Miyata S, Shimokawa H. Identification of adipsin as a novel prognostic biomarker in patients with coronary artery disease. J Am Heart Assoc.2019, 8:e013716. doi:10.1161/JAHA.119.013716

28. Man W., Song X., Xiong Z., Gu J., Lin J., Gu X., Yu D., Li C., Jiang M., Zhang X., Yang Z., Cao Y., Zhang Y., Shu X., Wu D., Wang H., Ji G., Sun D. Exosomes derived from pericardial adipose tissues attenuate cardiac remodeling following myocardial infarction by Adipsin-regulated iron homeostasis. Front Cardiovasc Med.2022; 9: 1003282. doi:10.3389/fcvm.2022.1003282.

29. Woo J.S., Kim W., Ha S.J., Kim J.B., Kim S.J., Kim W.S., Seon H.J., Kim K.S. Cardioprotective effects of exenatide in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results of exenatide myocardial protection in revascularization study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2013;33(9):2252–2260. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301586

30. Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular biology of the incretin system. Endocr Rev. 2012;33(2):187-215. doi:10.1210/er.2011-1052

31. Sivertsen J., Rosenmeier J., Holst J.J., Vilsbøll T. The effect of glucagon-like peptide 1 on cardiovascular risk. Nat Rev Cardiol. 2012;9(4):209-222. doi:10.1038/nrcardio.2011.211

32. Ussher J.R., Baggio L.L., Campbell J.E., Mulvihill E.E., Kim M., Kabir M.G., Cao X., Baranek B.M., Stoffers D.A., Seeley R.J., Drucker D.J. Inactivation of the cardiomyocyte glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) unmasks cardiomyocyte-independent GLP-1R-mediated cardioprotection. MolMetab2014; 3(5): 507-17.doi:10.1016/j.molmet.2014.04.009.

33. Mahmoodi M.R., Najafipour H. Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. PLoS One. 2022; 17(5): e0268927. doi: 10.1371/journal.pone.0268927.

34. Kazafeos K. Incretin effect: GLP-1, GIP, DPP4. Diabetes Res ClinPract. 2011; 93 Suppl 1: S32-36. doi:10.1016/S0168-8227(11)70011-0.

35. Hiromura M., Mori Y., Kohashi K., Terasaki M., Shinmura K., Negoro T., Kawashima H., Kogure M., Wachi T., Watanabe R., Sato K., Kushima H., Tomoyasu M., Nakano Y., Yamada Y., Watanabe T., Hirano T. Suppressive Effects of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide on Cardiac Hypertrophy and Fibrosis in Angiotensin II-Infused Mouse Models. CircJ. 2016; 80(9): 1988-97. doi:10.1253/circj.CJ-16-0152.

36. Hiromura M., MoriY., Terasaki M., Kushima H., Saito T., Osaka N., Yashima H., Ohara M., Fukui T., Matsui T., Yamagishi S.I. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide inhibits cardiac hypertrophy and fibrosis in diabetic mice via suppression of TGF-β2. DiabVasc Dis Res. 2021; 18(2): 1479164121999034. doi:10.1177/1479164121999034.

37. Greenwell A.A., Chahade J.J., Ussher J.R. Cardiovascular biology of the GIP receptor. Peptides. 2020; 125: 170228. doi:10.1016/j.peptides.2019.170228.

Для цитирования: *Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Гарбузова Е.В., Рагино Ю.И. Ассоциации биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда у лиц до 45 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 38-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-38-49*

To cite: *Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Garbuzova E.V., Ragino Yu.I. Relationship between biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes and lectrophysiological signs of metabolic cardiomyopathies in persons under 45 years of age. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 38-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-38-49*

УДК 612.17
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56

ЗНАЧЕНИЕ ОПИОИДНЫХ, КАННАБИНОИДНЫХ, БРАДИКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И $К_{АТФ}$-КАНАЛОВ В КАРДИОПРОТЕКТОРНОМ ЭФФЕКТЕ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Н.С. Воронков[1, 2], Л.Н. Маслов[1], Ю.В. Бушов[2]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», пр. Ленина, 36, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Показано, что хроническая холодовая адаптация (28 суток, +2…+4 °С) оказывает кардиопротекторный эффект на модели ишемии и реперфузии миокарда крыс *in vivo*. В механизме развития данного эффекта могут принимать участие некоторые типы рецепторов и $К_{АТФ}$-каналы.

Цель	Оценить значение опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов, а также $К_{АТФ}$-каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте хронической адаптации к холоду.
Материалы и методы	Эксперименты выполнены на крысах самцах линии Wistar массой тела 250–300 г. Крыс (по двое в клетке) помещали в сборную холодильную камеру на 28 сут. Температура внутри камеры находилась в пределах +2…+4 °С. Инфаркт-лимитирующий эффект хронической холодовой адаптации, а также возможности его устранения блокаторами рецепторов исследовали на модели 45-минутной коронарооккклюзии и 120-минутной реперфузии миокарда крыс *in vivo*. Количественную оценку повреждений миокарда определяли по соотношению зоны некроза к зоне риска.
Результаты	Обнаружили, что в механизме развития инфаркт-лимитирующего эффекта хронической адаптации к холоду принимают участие $К_{АТФ}$-каналы. Опиоидные, каннабиноидные и брадикининовые рецепторы не участвуют в реализации данного эффекта.
Заключение	Полученные результаты имеют фундаментальное значение и расширяют наши представления о холодовой адаптации, а также о рецепторных путях повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Изучение сигнальных и рецепторных путей инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду позволит понять, какие молекулы отвечают за повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии. Данные молекулы могут быть использованы для создания принципиально новых кардиопротекторных препаратов, предназначенных для лечения острого инфаркта миокарда.

Ключевые слова	Сердце • Ишемия/реперфузия • Адаптация к холоду • Опиоидные рецепторы • Каннабиноидные рецепторы • Брадикининовые рецепторы • $К_{АТФ}$-каналы

Поступила в редакцию: *13.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *25.05.2023;* ***принята к печати:*** *17.06.2023*

SIGNIFICANCE OF OPIOID, CANNABINOID, BRADYKININ RECEPTORS AND $К_{АТР}$-CHANNELS IN THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ADAPTATION TO COLD

N.S. Voronkov[1, 2], L.N. Maslov[1], Yu.V. Bushov[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; [2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University", 36, Lenina Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050

Для корреспонденции: *Никита Сергеевич Воронков, niks.voronkov@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Nikita S. Voronkov, niks.voronkov@gmail.com; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

Highlights

• It has been shown that chronic adaptation to cold (28 days, +2 – +4°C) has a cardioprotective effect in *in vivo* model of myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. Certain types of receptors and K_{ATP}-channels might be involved in mechanisms of this effect.

Aim	To evaluate the role of opioid, cannabinoid, bradykinin receptors and the K_{ATP}-channels in the infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold.
Methods	The study involved male *Wistar* rats weighing 250–300 g. Rats (two in a cage) were placed in a refrigerator for 28 days. The temperature inside the chamber was +2 – +4 °C. The infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold and its possible cancelation by receptor blockers was studied in a 45-minute coronary artery occlusion and a 120-minute reperfusion of the rat myocardium *in vivo*. The quantitative assessment of myocardial injury was determined by the necrotic zone to the area at risk (NZ/AAR) ratio.
Results	We have found that K_{ATP}-channels are involved in the mechanism of the infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold. Opioid, cannabinoid and bradykinin receptors are not involved in this effect.
Conclusion	The obtained results have expanded our understanding of cold adaptation, as well as receptor pathways involved in the mechanism of ischemia/reperfusion injury resistance. Further studying of the signaling and receptor pathways of the infarct-limiting effect of cold adaptation will reveal molecules responsible for tolerance to ischemia/reperfusion injury. These molecules can be used to develop novel cardioprotective drugs for the treatment of acute myocardial infarction.
Keywords	Heart • Ischemia/reperfusion • Cold adaptation • Opioid receptors • Cannabinoid receptors • Bradykinin receptors • KATP-channels

Received: *13.04.2023;* ***received in revised form:*** *25.05.2023;* ***accepted:*** *17.06.2023*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего острый инфаркт миокарда, занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения [1]. На данный момент единственным эффективным методом лечения острым инфарктом миокарда является чрескожное коронарное вмешательство, но даже в этом случае смертность составляет 5–7% [2, 3]. Основной причиной смертности пациентов с острым инфарктом миокарда остается кардиогенный шок [4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от величины инфаркта [5]. По всей видимости, реперфузионные повреждения сердца служат главной причиной гибели указанных пациентов после чрескожного коронарного вмешательства.

Причина смерти пациентов на госпитальном и догоспитальном этапах заключается в отсутствии в клинической практике лекарственных средств, способных с высокой эффективностью предупреждать ишемическое и реперфузионное повреждение сердца [6]. В этой ситуации значительную роль в спасении жизни больных могло бы сыграть применение препаратов, существенно повышающих устойчивость сердца к действию ишемии/реперфузии. К сожалению, таких лекарственных средств пока не существует. В их создании ключевая роль принадлежит изучению молекулярных механизмов адаптационных феноменов, повышающих устойчивость сердца к ишемии и реперфузии. В 2016 г. впервые показано, что адаптация крыс к непрерывному воздействию холода приводит к увеличению устойчивости сердца к повреждающим факторам ишемии/реперфузии [7]. При исследовании механизмов развития инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду мы отталкивались от ранее проведенных работ со схожими адаптивными феноменами [8].

Цель исследования: оценить участие опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов, а также $K_{АТФ}$-каналов в инфаркт-лимитирующем эффекте хронической адаптации к холоду.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на аутбредных крысах самцах линии Wistar массой тела 250–300 г. Каждая группа включала по 12 особей. Животных из контрольных групп содержали в стандартных условиях вивария.

Для хронической адаптации к холоду крыс помещали в холодильную камеру (КХС-2–12ю, СССР), по две в клетке, на 28 сут. Температуру поддерживали в пределах +2…+4 °С. При выборе данной модели адаптации мы исходили из ранее опубликованных данных о том, что указанный способ адаптации обеспечивает повышение толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [7]. На все время адаптации у крыс был беспрепятственный доступ к еде и воде. Также в камере искусственно поддерживался стандартный световой день (12 ч).

Моделирование длительной локальной ишемии (45 мин) и реперфузии (120 мин) проводили ранее предложенным методом коронарооккклюзии [9]. Крыс наркотизировали внутрибрюшинно α-хлоралозой (100 мг/кг). С целью поддержания жизнедеятельности в течение всего эксперимента крысам проводили искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом с помощью аппарата искусственной вентиляции легких SAR-830/AP (CWE Inc., США). Сразу после этого выполняли торакотомию на уровне 2-го и 3-го ребер для обеспечения доступа к сердцу, затем перевязывали левую нисходящую коронарную артерию на 2 мм ниже ее отхождения от аорты. Восстанавливали кровоток после ишемии путем снятия лигатуры с коронарной артерии, что визуально подтверждалось появлением эпикардиальной гиперемии.

Коронарооккклюзию верифицировали по появлению эпикардиального цианоза и подъему интервала ST на электрокардиограмме, показания которой фиксировали в течение эксперимента у подопытных животных по 1-му и 2-му стандартным отведениям. Электрокардиограмму регистрировали с помощью аппарата для электрофизиологических исследований MP-35 (BIOPAC Systems Inc., США) или электрокардиографа «Поли-Спектр-8/В» («Нейрософт», Россия).

Определение размера инфаркта миокарда. Зоной риска принято называть область гипоперфузии в бассейне коронарной артерии, которая подверглась окклюзии при наложении лигатуры. Внутри области риска образуется зона, в которой кардиомиоциты оказываются нежизнеспособными. Эта область получила название «зона некроза».

Инфаркт-лимитирующий эффект хронической холодовой адаптации *in vivo* заключается в снижении индекса «зона некроза/зона риска». Определение величины очага инфаркта осуществляли описанным нами ранее методом [9]. Для выявления зоны риска сердце окрашивали 5% раствором перманганата калия путем ретроградной перфузии через канюлированную аорту. Для визуального разграничения зон некроза и риска срезы окрашивали 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (50 мг) при инкубации (30 мин, 37 °С). В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался (рис. 1).

Срезы миокарда левого желудочка толщиной в 1–1,5 мм изготавливали, рассекая сердечную мышцу строго перпендикулярно ее продольной оси. На следующий день после окрашивания срезы сканировали с обеих сторон (сканер HP Scanjet G2710). Размер зон риска и некроза определяли планиметрическим методом, используя оригинальный протокол в компьютерной программе Ellipse. Величину очага инфаркта выражали как соотношение размера зоны некроза к размеру зоны риска (в процентах).

Фармакологические агенты растворяли в смеси (1:9) DMSO/β-гидроксипропил-циклодекстрин (20%) и вводили внутривенно за 15 мин до начала ишемии. В группу контроля были включены животные, которым вводили физиологический раствор. В эксперименте использовали следующие препараты: римонабант – селективный антагонист каннабиноидных CB_1-рецепторов в дозе 1 мг/кг; AM-630 – селективный антагонист каннабиноидных CB_2-рецепторов в дозе 2,5 мг/кг; налтрексона гидрохлорид – антагонист всех типов опиоидных рецепторов в дозе 5 мг/кг; HOE-140 – селективный антагонист брадикининовых B_2-рецепторов – 50 мкг/кг; глибенкламид – блокатор $K_{АТФ}$-каналов в дозе 0,3 мг/кг.

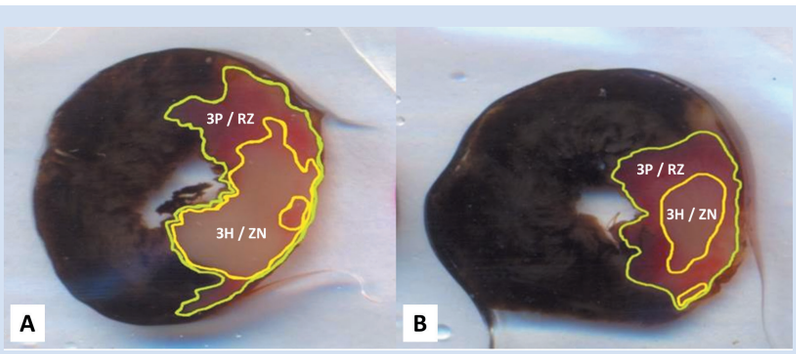


Рисунок 1. Сканируемые срезы миокарда левого желудочка: *А* – срез сердца контрольного животного; *В* – срез сердца адаптированного к холоду животного
Примечание: *ЗН – зона некроза; ЗР – зона риска.*
Figure 1. Segments of left ventricular myocardium: *A* – the heart of a control animal; *B* – the heart of cold-adapted animal
Note: *ZN – zone of necrosis; RZ – risk zone.*

Статистический анализ

Статистическую обработку данных производили с помощью программ STATISTICA 10

(StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). Для выявления межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Величину инфаркта выражали в процентах (зона некроза/зона риска × 100%). Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$. Результаты всех экспериментов приведены в таблицах и диаграммах в виде Mean ± SEM, где MEAN – среднее, SEM – ошибка среднего, n – объем анализируемой группы, p – достигнутый уровень значимости.

Результаты

В контрольной группе животных соотношение зоны некроза к зоне риска составило 47%. В группе животных, которых адаптировали к холоду по оригинальному протоколу (28 сут.; +2…+4 °C), данный показатель был на четверть ниже. Полученные данные свидетельствуют о том, что долговременная адаптация к холоду снижает размер очага некроза миокарда после длительных ишемии и реперфузии, тем самым оказывая инфаркт-лимитирующий эффект (рис. 2).

В развитии инфаркт-лимитирующего эффекта холодовой адаптации могут участвовать каннабиноидные и опиоидные рецепторы. Показано, что активация этих рецепторов может повышать толерантность сердца к ишемии/реперфузии [10, 11]. Адаптированным и неадаптированным животным внутривенно вводили селективные антагонисты CB_1 – римонабант (1 мг/кг), каннабиноидных CB_2-рецепторов – AM-630 (2,5 мг/кг), а также неселективный антагонист опиоидных рецепторов налтрексон (5 мг/кг). Ни один из препаратов не повлиял на очаг некроза миокарда у адаптированных и неадаптированных крыс, что свидетельствует о том, что данные рецепторы не участвуют в развитии инфаркт-лимитирующего эффекта холодовой адаптации (рис. 3).

Также не влияло на полученный адаптивный эффект и введение HOE-140 – селективного антагониста брадикининовых B_2-рецепторов в дозе 50 мкг/кг, внутривенно за 15 мин до ишемии/реперфузии (рис. 4). Антагонист B_2-рецепторов HOE-140 не влиял на размер инфаркта у адаптированных и неадаптированных крыс.

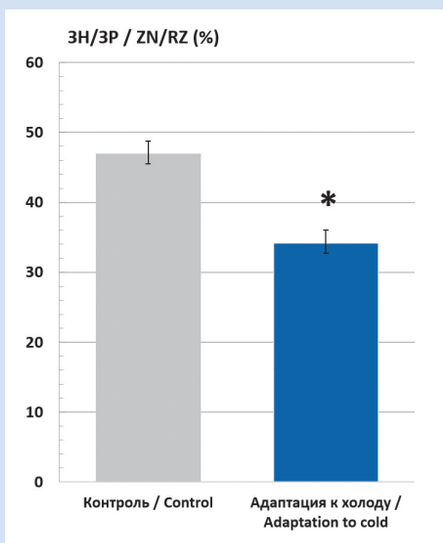


Рисунок 2. Инфаркт-лимитирующий эффект хронической адаптации к холоду
Примечание: ** статистически значимые различия по сравнению с контролем при $p<0,05$; ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» (Mean ± SEM).*
Figure 2. Infarct-limiting effect of chronic adaptation to cold
Note: ** statistically significant differences compared to controls at $p<0.05$; ZN/RZ – necrosis zone/risk zone index (Mean ± SEM).*

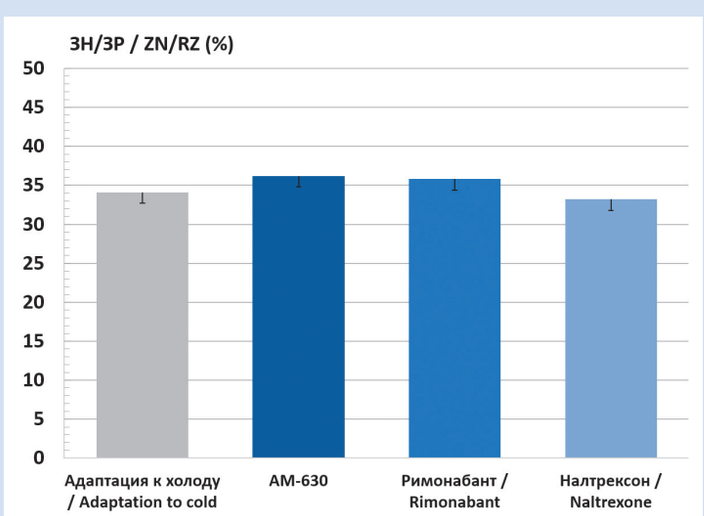


Рисунок 3. Влияние введения антагонистов каннабиноидных и опиоидных рецепторов на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации
Примечание: *ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» (Mean ± SEM).*
Figure 3. Influence of administration of cannabinoid and opioid receptor antagonists on the infarct-limiting effect of cold adaptation
Note: *ZN/RZ – necrosis zone /risk zone index (Mean ± SEM).*

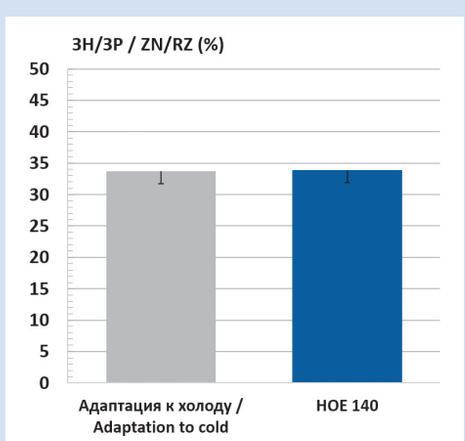


Рисунок 4. Влияние введения антагониста брадикининовых B2-рецепторов на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации
Примечание: *ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» (Mean ± SEM).*
Figure 4. Influence of administration of a bradykinin B2 receptor antagonist on the infarct-limiting effect of cold adaptation
Note: *ZN/RZ – necrosis zone/risk zone index (Mean ± SEM).*

Блокатор $K_{АТФ}$-каналов глибенкламид (0,3 мг/кг) устранял инфаркт-лимитирующий эффект адаптации (рис. 5), но не влиял на соотношение зоны некроза к зоне риска у неадаптированных крыс.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта хронической адаптации к холоду не участвуют опиоидные, каннабиноидные и брадикининовые рецепторы. Вероятно, в данном механизме задействованы другие типы рецепторов. Показано, что в адаптации к холоду важную роль играет симпатоадреналовая система, в частности адренорецепторы [12]. Их активация перед коронарооккклюзией может способствовать повышению толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [13]. Однако неясно, имеют ли эти рецепторы отношение к рецепторному механизму защитного действия адаптации к холоду.

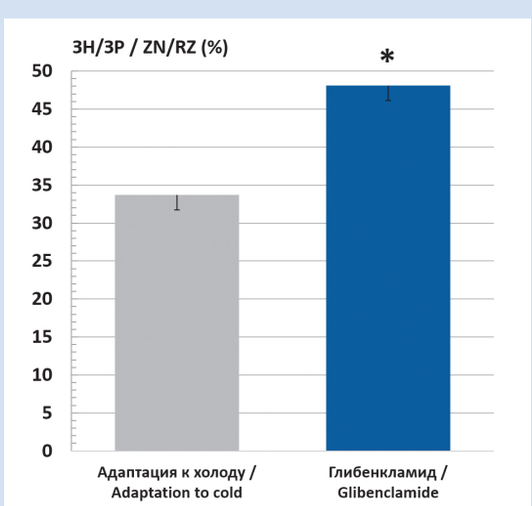


Рисунок 5. Влияние введения неселективного блокатора $K_{АТФ}$-каналов глибенкламида на инфаркт-лимитирующий эффект холодовой адаптации
Примечание: ** статистически значимые различия по сравнению с контролем при p<0,05; ЗН/ЗР – индекс «зона некроза/зона риска» (Mean ± SEM).*

Figure 5. Influence of administration of the non-selective K_{ATP}-channel blocker glibenclamide on the infarct-limiting effect of cold adaptation
Note: ** statistically significant differences compared to controls at p<0.05; ZN/RZ – necrosis zone /risk zone index (Mean ± SEM).*

Также продемонстрировано, что аденозиновые рецепторы регулируют толерантность сердца к ишемии/реперфузии и участвуют в кардиопротекторном действии ишемического пре- и посткондиционирования [14], однако их значение в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду неизвестно. Указанные рецепторы сопряжены с $K_{АТФ}$-каналами кардиомиоцитов [14]. Следовательно, данные каналы могут являться гипотетическими конечными эффекторами инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду. Наше исследование подтвердило, что блокада данных каналов устраняет кардиопротекторный эффект холода. Принято считать, что NO-синтаза выступает одним из регуляторов толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии [15], поэтому мы можем предположить, что именно она участвует в передаче сигнала от рецепторов к $K_{АТФ}$-каналам.

Заключение

Обобщая полученные результаты и данные литературы, мы можем предположить, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду развивается в клетках сердца следующим образом: холод стимулирует рецепторы (аденозиновые, адренорецепторы), что ведет к повышению продукции NO и дальнейшему фосфорилированию $K_{АТФ}$-каналов, которые в конечном счете увеличивают толерантность сердца к повреждающим факторам ишемии и реперфузии.

Конфликт интересов

Н.С. Воронков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.В. Бушов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-315-90054). Эксперименты с налтрексоном проведены в рамках государственного задания 122020300042-4. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

Информация об авторах

Воронков Никита Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории нейробиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5261-8062

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией экспериментальной

Author Information Form

Voronkov Nikita S., Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Cardiology, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; Assistant at the Department of Human and Animal Physiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk State University”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5261-8062

Maslov Leonid N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Research Institute of Cardiology

кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

Бушов Юрий Валентинович, доктор биологических наук, профессор профессор кафедры физиологии человека и животных федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0596-383X

– Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

Bushov Yuri V., PhD, Professor, Professor at the Department of Human and Animal Physiology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0596-383X

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oganov R.G. Maslennikova GYa. Noncommunicable diseases in Russia, the role of risk factors. In: Glazunov IS, Stachenko S, editors. Health promotion and prevention of noncommunicable disease in Russia and Canada. Experience and recommendations. Public Health Agency of Canada; 2006. p.3–18.

2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2021; 98(1): 1-9. doi: 10.1002/ccd.29524.

3. Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M., Mentias A., Elgendy I., Burke M.N., Capodanno D., Brilakis E.S. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Med. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032.

4. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernandez C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodriguez-Padial L., Marin F., Barrabis J.A., Hsia R., Anguita M. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Eur J Clin Invest. 2021; 51(7): e13526. doi: 10.1111/eci.13526.

5. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhauser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. J Am Heart Assoc. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.

6. Маслов Л.Н., Барбараш О.Л. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018; 81(3): 75-82.

7. Цибульников С.Ю., Маслов Л.Н., Иванов В.В., Нарыжная Н.В., Цибульникова М.Р. Инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к непрерывному холодовому воздействию. Рос физиол ж им И.М. Сеченова. 2016; 102(11): 1363-1368.

8. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. Curr Vasc Pharmacol. 2021; 19(5): 499-524. doi: 10.2174/1570161119666201120160619.

9. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsibulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. Life Sci. 2013; 93(9-11): 373-379. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.

10. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A., Lishmanov Y.B., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. Med Res Rev. - 2016a; 36(5): 871-923. doi: 10.1002/med.21395.

11. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V, Mechoulam R., De Petrocellis L., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016; 21(3): 262-272. doi: 10.1177/1074248415612593.

12. Atgie C., D'Allaire F., Bukowiecki L.J. Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. Am J Physiol. 1997; 273(41): 1136-1142. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.4.C1136.

13. Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.J. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction. Cardiovasc Res 1994; 28(11): 1726-1734. doi: 10.1093/cvr/28.11.1726.

14. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. Br J Pharmacol. 2015; 172(8): 1913-1932. doi: 10.1111/bph.12903.

15. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. Circ Res. 2015; 116(4): 674–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.

REFERENCES

1. Oganov R.G. Maslennikova GYa. Noncommunicable diseases in Russia, the role of risk factors. In: Glazunov IS, Stachenko S, editors. Health promotion and prevention of noncommunicable disease in Russia and Canada. Experience and recommendations. Public Health Agency of Canada; 2006. p.3–18.

2. Ya'qoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv. 2021; 98(1): 1-9. doi: 10.1002/ccd.29524.

3. Megaly M., Pershad A., Glogoza M., Elbadawi A., Omer M., Saad M., Mentias A., Elgendy I., Burke M.N., Capodanno D., Brilakis E.S. Use of intravascular imaging in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Cardiovasc Revasc Med. 2021; 30: 59-64. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.032.

4. Sambola A., Elola F.J., Buera I., Fernandez C., Bernal J.L., Ariza A., Brindis R., Bueno H., Rodriguez-Padial L., Marin F., Barrabis J.A., Hsia R., Anguita M. Sex bias in admission to tertiary-care centres for acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Eur J Clin Invest. 2021; 51(7): e13526. doi: 10.1111/eci.13526.

5. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhauser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. J Am Heart Assoc. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.

6. Maslov L.N., Barbarash O.L. Farmakologicheskie podhody k ogranicheniyu razmera infarkta miokarda u pacientov s ostrym infarktom miokarda. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2018; 81(3): 75-82. (In Russian)

7. Cibul'nikov S.Yu., Maslov L.N., Ivanov V.V., Naryzhnaya N.V., Cibul'nikova M.R. Infarkt-limitiruyushchij effekt adaptacii k nepreryvnomu holodovomu vozdejstviyu. Ros fiziol zh im I.M. Sechenova. 2016; 102(11): 1363-1368. (In Russian)

8. de Miranda D.C., de Oliveira Faria G., Hermidorff M.M., Dos Santos Silva F.C., de Assis L.V.M., Isoldi M.C. Pre- and post-conditioning of the heart: an overview of cardioprotective signaling pathways. Curr Vasc Pharmacol. 2021; 19(5): 499-524. doi: 10.2174/1570161119666201160619.

9. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsibulnikov S.Y., Kolar F., Zhang Y., Wang H., Gusakova A.M., Lishmanov Y.B. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. Life Sci. 2013; 93(9-11): 373-379. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.018.

10. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A., Lishmanov Y.B., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. Med Res Rev. - 2016a; 36(5): 871-923. doi: 10.1002/med.21395.

11. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., Krylatov A.V., Naryzhnaya N.V, Mechoulam R., De Petrocellis L., Downey J.M. Prospects for creation of cardioprotective drugs based on cannabinoid receptor agonists. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2016; 21(3): 262-272. doi: 10.1177/1074248415612593.

12. Atgie C., D'Allaire F., Bukowiecki L.J. Role of beta1- and beta3-adrenoceptors in the regulation of lipolysis and thermogenesis in rat brown adipocytes. Am J Physiol. 1997; 273(41): 1136-1142. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.4.C1136.

13. Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.J. Transient beta adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction. Cardiovasc Res 1994; 28(11): 1726-1734. doi: 10.1093/cvr/28.11.1726.

14. Cohen M.V., Downey J.M. Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. Br J Pharmacol. 2015; 172(8): 1913-1932. doi: 10.1111/bph.12903.

15. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. Circ Res. 2015; 116(4): 674–699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305348.

Для цитирования: *Воронков Н.С., Маслов Л.Н., Бушов Ю.В. Значение опиоидных, каннабиноидных, брадикининовых рецепторов и $K_{АТФ}$-каналов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 50-56. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56*

To cite: *Voronkov N.S., Maslov L.N., Bushov Yu.V. Significance of opioid, cannabinoid, bradykinin receptors and K_{ATP}-channels in the cardioprotective effect of adaptation to cold. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 50-56. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-50-56*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-57-65

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2017–2021 ГГ.

Д.П. Цыганкова, А.С. Агиенко, Д.Ю. Седых, С.А. Макаров, Г.В. Артамонова

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

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Ежегодно от болезней системы кровообращения регистрируют более 4 млн смертей, что составляет 46% всех смертей. За минувшие 40 лет выявлена тенденция снижения смертности от болезней системы кровообращения, однако период пандемии COVID-19 изменил статистку показателей как общей смертности, так и смертности от данных патологий.

Цель	Анализ особенностей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Кемеровской области (КО) с 2017 по 2021 г. в сравнении с показателями Российской Федерации (РФ).
Материалы и методы	Показатели смертности взрослого населения КО и РФ в 2017–2021 гг. взяты из официальных источников. Динамика КО/РФ аппроксимирована линейным трендом с применением программы Microsoft Excel 2010.
Результаты	За последние 5 лет (с 2017 по 2021 г.) рост смертности от БСК в КО составил 58,2%, в РФ – 9%. В 2017 г. показатели смертности по РФ были выше, чем в КО, уравниваясь к 2018 г., однако в 2019–2021 гг. наблюдался резкий рост показателя в КО в сравнении с РФ. По данным Кемеровостата, показатель смертности от БСК в регионе в 2021 г. был на 10,8% выше, чем в 2020 г. В структуре смертности от БСК в 2021 г. в КО 52,8% случаев приходилось на ишемическую болезнь сердца, а 32,6% – на цереброваскулярную болезнь. В период пандемии COVID-19 (2019–2021 гг.) в КО первые три места среди причин общей смертности занимали БСК (46,3, 49,4 и 49,3% случаев соответственно), новообразования (17,1, 15,2 и 13,2%), внешние причины смерти (9,0, 7,7 и 6,5%). В структуре общей смертности доля случаев COVID-19 в 2020 г. составила 2%, в 2021 г. – 6,4%, что подняло их в 2021 г. на четвертое место.
Заключение	Увеличение показателей смертности в регионе может свидетельствовать как об истинности причин смерти, так и быть связано с особенностями кодирования случаев смерти, влиянием клинико-организационных технологий и старением населения, что требует дальнейшего углубленного исследования.

Ключевые слова Смертность • Болезни системы кровообращения • Регионы • РФ • Организация здравоохранения

Поступила в редакцию: *30.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *12.07.2023;* ***принята к печати:*** *02.08.2023*

ANALYSIS OF THE MORTALITY RATE DYNAMICS DUE TO CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN THE KEMEROVO REGION FOR THE PERIOD 2017–2021

D.P. Tsygankova, A.S. Agienko, D.Yu. Sedykh, S.A. Makarov, G.V. Artamonova

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

Highlights

• Every year more than 4 million deaths are registered from cardiovascular diseases (CVD), which is 46% of all deaths. Over the past 40 years, a downward trend in mortality from CVD has been revealed. However, the COVID-19 pandemic period has changed the statistics of indicators of both total mortality and mortality from CVD.

Для корреспонденции: *Алена Сергеевна Агиенко, agieas@kemcardio.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alyona S. Agienko, agieas@kemcardio.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To analyze the mortality rate (MR) features from CVD in the Kemerovo Region (KR) from 2017 to 2021, in comparison with the Russian Federation (RF) rate.
Methods	Mortality rates of the adult population of KR and RF for the period 2017–2021 were taken from the official sources. The KR/RF dynamics was approximated by a linear trend using Microsoft Excel 2010.
Results	Over the past 5 years (from 2017 to 2021) the increase in mortality from CVD was 58.2% in the KR and in the RF – 9%. In 2017 the mortality rates in the RF were higher than in the KR and they levelled off by 2018. However, in the period 2019-2021 there was a sharp increase rate in the KR, in comparison with the RF. According to Kemerovo Statistical Office, the mortality rate from CVD in the region in 2021 was 10.8% higher than in 2020. The structure of mortality from CVD in 2021 in the KR had 52.8% of death cases due to coronary heart disease and 32.6% were caused by the cerebrovascular disease. During the COVID-19 pandemic (2019–2021) the first 3 places among the causes of total mortality in the KR were occupied by CVD (46.3% – 49.4% – 49.3%, respectively), neoplasms (17.1% – 15.2% – 13.2%) and external causes of death (9% – 7.7% – 6.5%). In the structure of total mortality cases the COVID-19 share is 2% in 2020 and 6.4% in 2021, respectively, which raised them to the 4th place in 2021.
Conclusion	An increase in mortality rates in the region may indicate both the real causes of death, they can also be associated with the peculiarities the death cases coding and the impact of clinical and organizational technologies as well as the aging of the population. All the data require further in-depth research.

Keywords	Mortality from CVD • Mortality in the regions and Russia • Healthcare organization

Received: *30.05.2023;* ***received in revised form:*** *12.07.2023;* ***accepted:*** *02.08.2023*

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КО – Кемеровская область
РФ – Российская Федерация
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

Введение

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания – наиболее распространенная причина смертности в Европе, Азии и Америке [1–3]. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний регистрируют более 4 млн смертей в Европе, что составляет 46% всех смертей, причем их число выше среди женщин (2,2 млн), чем среди мужчин (1,8 млн) [2]. Наибольший вклад в смертность вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1].

Несмотря на тенденцию снижения смертности от БСК, за последние четыре десятилетия этот показатель между странами значительно различается. Например, 10-летнее изменение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний варьировалось от 1,3 и 6,3% для мужчин и женщин в Кыргызстане до 56,5 и 65,6% соответственно в Казахстане [2, 4, 5]. Период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) изменил статистку показателей как общей смертности, так и смертности от БСК. В связи с чем цель настоящей работы заключалась в анализе особенностей смертности от БСК в Кемеровской области (КО) с 2017 по 2021 г. в сравнении с показателями Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы

Показатели смертности взрослого населения КО и РФ за период 2017–2021 гг. (нестандартизованные случаи на 100 тыс. населения общей смертности, смертности от БСК, ИБС, цереброваскулярной болезни (ЦВБ) и их удельный вес в структуре) взяты из официальных источников [6, 7]. Показатели за 2021 г. предварительные. Определено отношение уровней смертности от БСК в КО к показателям в РФ. Динамика КО/РФ аппроксимирована линейным трендом, для этого использована программа Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., США).

Результаты

За последние 5 лет, с 2017 по 2021 г., в КО отмечено повышение смертности от БСК с 565,8 до 895,3 на 100 тыс. населения (на 58,2%, рис. 1). За аналогичный период времени в РФ также наблюдалось увеличение смертности от БСК (с 587,6 до 640,3 на 100 тыс. населения), но только на 9%. Необходимо отметить, что в 2017 г. показатели

смертности по РФ были выше, чем в КО, уравниваясь к 2018 г., однако в период 2019–2021 гг. зарегистрирован резкий рост данного показателя в КО в сравнении с РФ. Отношение КО/РФ от минимального 0,96 в 2017 г. линейно увеличивалось и достигло максимума в 2021 г. – 1,4.

По данным Кемеровостата [6], показатель смертности от БСК в регионе в 2021 г. равен 895,3 на 100 тыс. населения, что на 10,8% выше, чем в 2020 г. (807,7 на 100 тыс. населения). При этом в структуре смертности от БСК 52,8% случаев в 2021 г. в КО приходится на ИБС (472,8 на 100 тыс. населения, рис. 2). За период 2017–2021 гг. уровень смертности от ИБС увеличился на 84%. Как и в случае с суммарным БСК, резкий рост показателя наблюдался после 2019 г. Если в 2019 г. прирост относительно 2017 г. составил 26%, то в 2020 г. – уже 66,1%. В РФ в структуре смертности доля ИБС в 2021 г. составила 19,2%, а прирост уровня смертности за период 2017–2021 г. менее выраженный – всего 10,7%. В 2019 г. наблюдалось уменьшение уровня на 4,2% относительно 2017 г., в 2020 г. выявлен прирост на 10,4%. Отношение уровней смертности от ИБС (КО/РФ) постепенно линейно увеличивалось с 2017 г. (0,82) до 2021 г. (1,4).

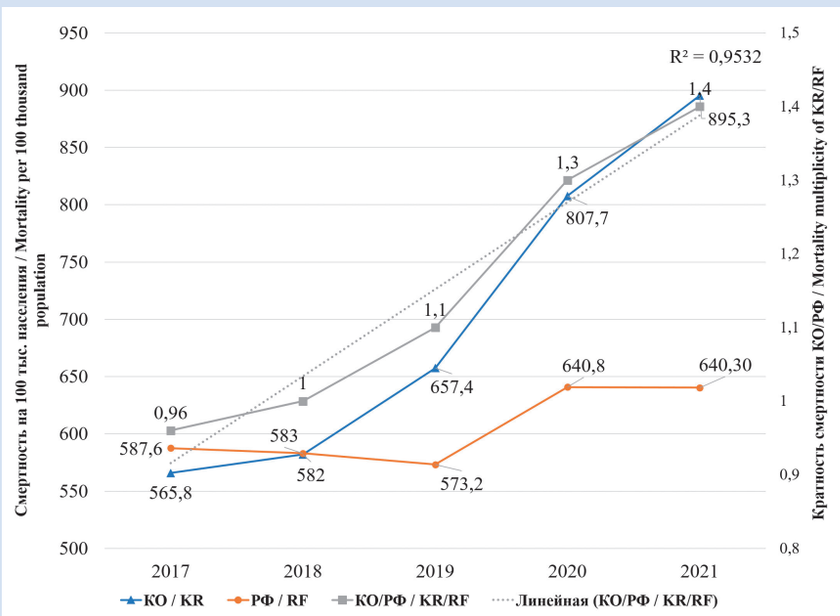


Рисунок 1. Уровни смертности населения от болезней системы кровообращения в Кемеровской области (КО) и Российской Федерации (РФ) на 100 тыс. населения и их отношение в 2017–2021 гг.

Figure 1. Mortality rates from cardiovascular diseases in the Kemerovo Region (KR) and Russian Federation (RF) per 100,000 people of the population and their ratio to the KR/RF in 2017–2021

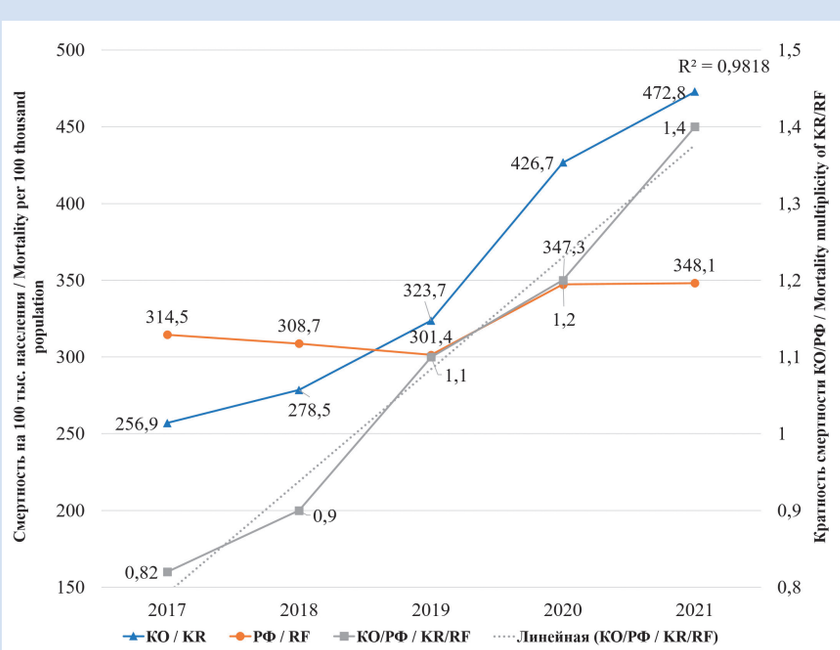


Рисунок 2. Уровни смертности населения от ишемической болезни сердца в Кемеровской области (КО) и Российской Федерации (РФ) и их отношение в 2017–2021 гг.

Figure 2. Mortality rates from coronary heart disease in the Kemerovo Region (KR) and Russian Federation (RF) per 100,000 people of the population and their ratio to the KR/RF in 2017–2021

Второе место в структуре смертности от БСК в КО в 2021 г. заняли ЦВБ, их удельный вес составил 32,6% (291,8 на 100 тыс.населения). Динамика уровня смертности в течение последних пяти лет характеризуется незначимыми колебаниями (рис. 3). Смертность от ЦВБ в КО увеличивалась не такими быстрыми темпами, как от ИБС, а в 2018 г. даже наблюдалось небольшое ее снижение (на 4,2%) относительно 2017 г. В 2019 г. зафиксирован существенный прирост смертности (на 17,4%) по сравнению с 2017 г. Среди умерших от ЦВБ превалировали пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, их вклад в показатель смертности от ЦВБ в 2021 г. составил 46,1%, что на 14,7% ниже, чем в 2017 г. [8]. В РФ уровни смертности от ЦВБ минимально варьировали в изучаемый период. Так, в 2018 и 2019 гг. наблюдалось снижение на 0,4 и 1,4%, а в 2020 г. и 2021 г. – увеличение лишь на 5,6% и 5,7% соответственно по сравнению с 2017 г. Отношение уровней КО/РФ

линейно увеличивалось в изучаемый период: от 1,1 в 2017 г. до 1,5 в 2021 г. (рис. 3).

В период пандемии, вызванной COVID-19 (2019–2021 гг.), в структуре причин общей смертности в КО первые три места занимали: БСК (46,3, 49,4 и 49,3% случаев соответственно), новообразования (17,1, 15,2 и 13,2%) и внешние причины смерти (9,0, 7,7 и 6,5%, табл. 1). Учет смертности по причине COVID-19 начат с 2020 г. В структуре общей смертности в 2020 г. их доля равна 2%, в 2021 г. – 6,4%, что подняло их в 2021 г. на четвертое место. Необходимо отметить, что за период 2019–2021 гг. общая смертность в КО увеличилась на 27,8%, а с 2020 по 2021 г. – на 11,9%. Наибольший прирост в общей смертности зарегистрирован от болезней эндокринной системы (прирост составил 110,8% с 2019 до 2021 г.), болезней органов дыхания (+62,6%) и БСК (+36,2%). Кроме того, в период 2019–2021 гг. максимальное снижение смертности отмечено от болезней нервной системы (–16,9%), психических расстройств (–13,7%) и некоторых инфекционных и паразитарных болезней (на 12%).

За аналогичный период времени в структуре причин общей смертности на территории РФ также превалировали БСК (46,8, 43,9 и 38,3% соответственно, табл. 2), новообразования (16,6, 13,8 и 11,6%) и внешние причины смертности (7,7, 6,5 и 5,7%). Прирост смертности от БСК за период 2019–2021 гг. на территории РФ был в 3,1 раза ниже, чем в КО, составив всего 11,7%. В то же время прирост общей смертности составил 48,7%, что в 1,7 раза выше, чем в КО. По имеющимся данным, в РФ максимальный прирост смертности за изучаемый период был от болезней органов дыхания (+95,0%), а максимальное снижение – от некоторых инфекционных и паразитарных болезней (–15,2%).

Обсуждение

Ранее выполненное аналогичное исследование в период 2000–2016 гг. продемонстрировало снижение смертности от БСК на территории КО [9]. В указанный период наблюдались следующие региональные особенности трендов смертности от БСК, ИБС и ЦВБ: в 2000–2005 гг. смертность от БСК постоянно увеличивалась и была практически на одном уровне с РФ, а с 2005 до 2016 г. в регионе зарегистрировано стойкое уменьшение данного показателя. Следует отметить, что с 2007 г. смертность от БСК в КО была ниже, чем в РФ, и в последующие годы снижалась более быстрыми темпами. Смертность от ИБС в изучаемый период также уменьшалась. Следует отметить, что показатели по ИБС были стабильно ниже в КО относительно РФ, в отличие от уровня смертности от ЦВБ, где выявлено превалирование в КО по сравнению с РФ. Данный факт авторы объясняют интенсивным развитием региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019–2024 годы» в КО.

Настоящее исследование для периода 2017–2021 гг. продемонстрировало ухудшение показателей общей смертности по КО и РФ и от БСК после 2019 г., что, возможно, объясняется влиянием COVID-19 на смертность. Впервые после 2005 г. как в КО, так и в РФ с 2019 г. наблюдался значимый рост смертности, в том числе от БСК, ИБС и ЦВБ. Выявлены новые региональные особенности. Так, смертность от ЦВБ значительно выросла после 2018 г. на территории КО, в то время как на территории РФ определен незначительный прирост данного показателя в изучаемый период времени. Необходимо отметить, что смертность от ЦВБ в КО имеет характер волнообразного течения: в 2000–2016 гг. наблюдалось постепенное увеличение данного показателя с пиком в 2005 г. (382,9 на 100 тыс. населения) и снижением к 2016 г. [9], которое продолжилось до 2018 г. Для сравнения, общая смертность на территории Сибирского федераль-

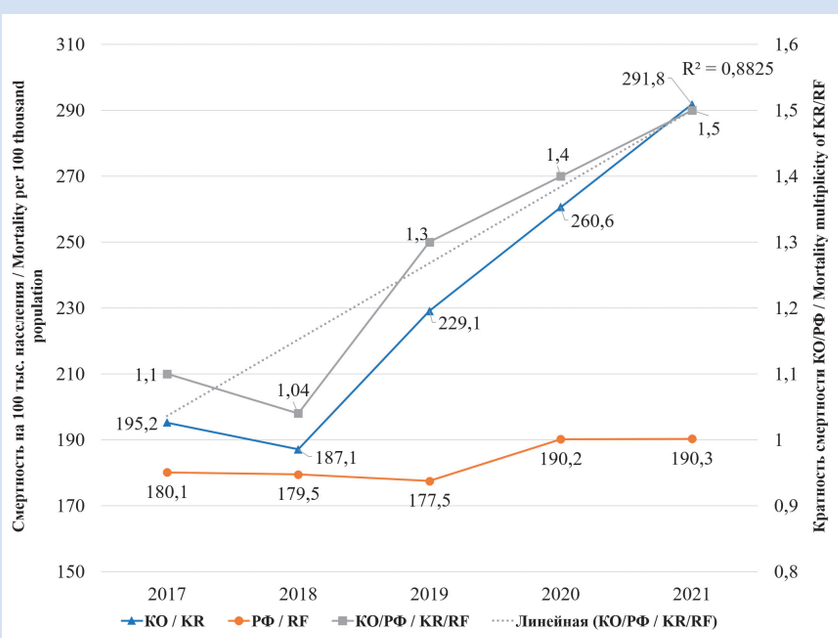


Рисунок 3. Уровни смертности населения от цереброваскулярной болезни в Кемеровской области (КО) и Российской Федерации (РФ) на 100 тыс. населения и их отношение в 2017–2021 гг.

Figure 3. Mortality rates from cerebrovascular disease in the Kemerovo Region (KR) and Russian Federation (RF) per 100,000 people of the population and their ratio to the KR/RF in 2017–2021

ного округа в 2019–2021 гг. увеличилась на 32,9%, а смертность от БСК – на 4,5% (а в 2017–2021 гг. – на 16,6%) [6].

Несмотря на достижения в области медицины и меры общественного здравоохранения, БСК остаются основной причиной смерти во всем мире. Кроме того, как показали исследователи из США [10], Испании [11] и Великобритании [1], темпы снижения смертности замедляются. Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний можно частично объяснить увеличением распространенности данной патологии, что в свою очередь объясняется помимо старения населения совершенствованием методов диагностики и лечения, увеличением ожидаемой продолжительности жизни, повышением метаболических факторов риска среди молодого населения [12].

Ряд исследователей рост смертности в последние три года связывают с пандемией COVID-19. На сегодняшний день описаны доказательства негативного влияния COVID-19 на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14], проявляющегося широким спектром кардиоваскулярных и тромботических осложнений (нарушения ритма, миокардиты, перикардиты, тампонада сердца, артериальные и венозные тромботические нарушения, тромбозы глубоких вен) [15]. Это ведет к увеличению смертности как у ранее здоровых лиц, так и у пациентов с уже выявленным кардиоваскулярным заболеванием [16–18].

В последние годы российские и зарубежные исследователи широко обсуждают вопрос установления истинной причины смерти в контексте правильности статистического учета и ее достоверного кодирования [19–22].

Заключение

Настоящий анализ продемонстрировал осо-

Таблица 1. Показатели смертности по основным классам за 2019–2021 гг. в Кемеровской области (2021 г. – предварительные данные Кемеровостата [6])
Table 1. Mortality rates by main classes of diseases for 2019–2021 in the Kemerovo region (2021 – preliminary data from Kemerovo Statistical Office [6])

Причина смерти / Cause of death	Показатель на 100 тыс. населения / Rate per 100,000 people of the population			Доля общей смертности / Proportion of total mortality, %			Динамика показателя смертности на 100 тыс. населения / Dynamics of mortality rate per 100,000 people of the population	
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2021 в % к 2020 / Relation 2021 to 2020 in %	2021 в % к 2019 / Relation 2021 to 2019 in %
От всех причин / From all causes	1420,9	1623,3	1816,6	100	100	100	+11,9	+27,8
Болезни системы кровообращения / Cardiovascular disease	657,4	802,4	895,3	46,3	49,4	49,3	+11,6	+36,2
Новообразования / Neoplasms	243,2	246,0	239,8	17,1	15,2	13,2	–2,5	–1,4
Внешние причины смертности / External causes of mortality	127,4	125,7	118,2	9,0	7,7	6,5	–6	–7,2
COVID-19	–	31,8	115,5	0,0	2,0	6,4	+263,2	
Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	62,4	81,8	101,3	4,4	5,0	5,6	+23,8	+62,6
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	80,7	93,3	94,6	5,7	5,7	5,2	+1,4	+17,2
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Certain infectious and parasitic diseases	76,1	70,8	67,0	5,4	4,4	3,7	–5,4	–12,0
Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	69,4	54,1	57,7	4,9	3,3	3,2	+6,7	–16,9
Симптомы, признаки, отклонения от нормы / Symptoms, signs, abnormalities	53,1	53,5	57,2	3,7	3,3	3,1	+6,9	+7,7
Болезни эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	18,5	30,5	39,0	1,3	1,9	2,1	+27,9	+110,8
Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	13,1	13,2	13,0	0,9	0,8	0,7	–1,5	–0,8
Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	7,3	8,1	6,3	0,5	0,5	0,3	–22,2	–13,7
Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	4,3	4,2	4,0	0,3	0,3	0,2	–4,8	–7,0

бенности динамики показателей смертности, в том числе от БСК, в КО и РФ за последние 5 лет. С 2017 по 2021 г. уровень смертности вырос с 565,8 до 895,3 на 100 тыс. населения (+58,2%) в КО и с 587,6 до 638,8 на 100 тыс. населения (+8,7%) в РФ. Смертность от ЦВБ значительно возросла после 2018 г. на территории КО, в то время как в РФ наблюдался незначительный прирост. В 2021 г. определено увеличение уровня смертности от COVID-19 на 263,2% относительно 2020 г. При одинаковых тенденциях динамики изучаемых показателей смертности в КО по сравнению с РФ обращает на себя внимание существенное увеличение уровня смертности. Эти изменения показателей смертности могут свидетельствовать как об истинности причин смерти, так и особенностях кодирования случаев смерти, влияния клинико-организационных технологий.

Конфликт интересов

Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Агиенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». С.А. Макаров входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в области разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утв. Распоряжением Правительства РФ от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Таблица 2. Показатели смертности по основным классам за 2019–2021 гг. в Российской Федерации (по данным Росстата [6])
Table 2. Mortality rates by main classes of diseases for 2019–2021 in the Russian Federation (data from Russian Statistical Office [6])

Причина смерти / Cause of death	Показатель на 100 тыс. населения / Rate per 100,000 people of the population			Доля от общей смертности, % / Proportion of total mortality, %			Динамика показателя смертности на 100 тыс. населения / Dynamics of mortality rate per 100,000 people of the population	
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2021 в % к 2020 / Relation 2021 to 2020 in %	2021 в % к 2019 / Relation 2021 to 2019 in %
От всех причин / From all causes	1225,3	1460,2	1673,9	100	100	100	+19,2	+48,7
Болезни системы кровообращения / Cardiovascular disease	573,2	640,8	640,3	46,8	43,9	38,3	+11,8	+11,7
Новообразования / Neoplasms	203,5	202,0	194,1	16,6	13,8	11,6	–0,7	–4,6
Внешние причины смертности / External causes of mortality	93,8	95,3	95,3	7,7	6,5	5,7	+1,6	+1,6
COVID-19	–	98,8	н/д / NA	–	6,8	н/д / NA	–	н/д / NA
Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	40,3	65,9	78,6	3,3	4,5	4,7	+63,5	+95,0
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	67,0	73,3	74,5	5,5	5,0	4,5	+9,4	+11,2
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Certain infectious and parasitic diseases	22,4	20,6	19,0	1,8	1,4	1,1	–8,0	–15,2
Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	68,9	83,5	н/д / NA	5,6	5,7	н/д / NA	+21,2	н/д / NA
Симптомы, признаки, отклонения от нормы / Symptoms, signs, abnormalities	85,1	97,2	н/д / NA	6,9	6,7	н/д / NA	+14,2	н/д / NA
Болезни эндокринной системы / Diseases of the endocrine system	29,9	37,3	н/д / NA	2,4	2,6	н/д / NA	+24,7	н/д / NA
Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	15,0	16,0	н/д / NA	1,2	1,1	н/д / NA	+6,7	н/д / NA
Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	13,2	16,5	н/д / NA	1,1	1,1	н/д / NA	+25,0	н/д / NA
Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	2,4	2,3	н/д / NA	0,2	0,2	н/д / NA	–4,2	н/д / NA

Информация об авторах

Цыганкова Дарья Павловна, доктор 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

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

Седых Дарья Юрьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией 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** 0000-0003-4649-2947

Артамонова Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе, заведующая отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Author Information Form

Tsygankova Darya P., PhD, Senior Scientific Researcher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, the Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Agienko Alyona S., Research Laboratory Assistant at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, the Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5521-4653

Sedykh Darya Yu., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7058-2008

Makarov Sergey A., PhD, Head of the Laboratory of Modeling of Management Technologies at the Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-29479-2947

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Research, Head of the Department for Optimization of Medical Care in Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2279-3307

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

TsDP – 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

AAS – 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

SDYu – 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

MSA – 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. Wilson L., Bhatnagar P., Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. Popul Health Metr. 2017; 15 (1):23. doi: 10.1186/s12963-017-0141-5.

2. Townsend N., Nichols M, Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update. Eur Heart J. 2016; 37 (42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334

3. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017. Available at: http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf (accessed 26.06.2022)

4. Vujcic I.S., Sipetic S.B., Dubljanin E.S., Vlajinac H.D. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990-2010: a joinpoint regression analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13(1):1-8. doi: 10.1186/1471-2261-13-112

5. Tadayon S., Wickramasinghe K., Townsend N. Examining trends in cardiovascular disease mortality across Europe: how does the introduction of a new European Standard Population affect the description of the relative burden of cardiovascular disease? Popul Health Metr. 2019;17(1):6. doi: 10.1186/s12963-019-0187-7.

6. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://showdata.gks.ru/finder/descriptors/297886 (дата обращения: 26.06.2022).

7. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И, Пак Ден Нам, Харькова Т.Л., Чумарина В.Ж. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат; 2021. 171 с.

8. Об утверждении региональной программы Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 2019-2024 годы. Постановление Правительства Кемеровской области-Кузбасса от 27 июня 2019 г. № 384 (с изменениями на 31 мая 2021 года). Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/561558109 (дата обращения: 26.06.2022).

9. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000–2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11

10. Khan S.U., Lone A.N., Yedlapati S.H., Dani S.S., Khan M.Z., Watson K.E., Parwani P., Rodriguez F., Cainzos-Achirica M., Michos E.D. Cardiovascular Disease Mortality Among Hispanic Versus Non-Hispanic White Adults in the United States, 1999 to 2018. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e022857. doi: 10.1161/JAHA.121.022857

11. Cayuela L., Gómez Enjuto S., Olivares Martínez B., Rodríguez-Domínguez S., Cayuela A. Is the pace of decline in cardiovascular mortality decelerating in Spain? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021;74(9):750-756. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.007

12. Liu S., Li Y., Zeng X., Wang H., Yin P., Wang L., Liu Y., Liu J., Qi J., Ran S., Yang S., Zhou M. Burden of Cardiovascular Diseases in China, 1990-2016: Findings From the 2016 Global Burden of Disease Study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):342-352. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0295.

13. Wahlgren C., Divanoglou A., Larsson M., Nilssona E., Balkhed A.O., Niward K., Thornberg U.B., Gudmundsson E.L., Levia R. Rehabilitation needs following COVID-19: Five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms. EClinicalMedicine. 2022;43:101219. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101219.

14. Zhou F., Yu T., Du R. Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

15. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T.Jr. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome. Circulation. 2020; 141 (23): 1903-1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.35

16. Бубнова М. Г., Аронов Д. М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30 (5): 688-699. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.

17. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Мильто А.С., Алексанян Л.А., Тюхменев Е.А., Щедрина А.Ю., Розанов А.В., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В., Ерусланова К.А., Эсенбекова Э.Э., Федин М.А. Комплексная гериатрическая оценка у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспертное мнение Российской Ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиология. 2020; 61 (5): 71-78. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1349.

18. Старичкова А. А., Цыганкова О. В., Хидирова Л. Д., Старичков А. А., Литвиненко П. И. Кардиометаболические нарушения при SARS-CoV-2-инфекции и постковидном синдроме. Лечащий Врач. 2022; 3 (25): 49-58. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.008.

19. Самородская И.В. Динамика региональных показателей смертности в России в 2016-2019 гг. по сравнению с таковой в 2020 г.: "вклад" COVID-19. Врач. 2022. Т. 33. № 3. С. 5-11. doi:10.29296/25877305-2022-03-01

20. Драпкина О.М., Самородская И.В., Болотова Е.В., Дудникова А.В. Анализ динамики смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации за 2019–2020 гг. Терапевтический архив. 2022;94(3):401–408. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201403.

21. Методические рекомендации по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19. Версия 2. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021_MR_COD_v2.pdf (дата обращения: 26.06.2022).

22. Roth G.A, Vaduganathan M., Mensah G. A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Health in 2020. J Am Coll Cardiol. 2022. 80(6):631–640. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.008

REFERENCES

1. Wilson L., Bhatnagar P., Townsend N. Comparing trends in mortality from cardiovascular disease and cancer in the United Kingdom, 1983-2013: joinpoint regression analysis. Popul Health Metr. 2017; 15 (1):23. doi: 10.1186/s12963-017-0141-5.

2. Townsend N., Nichols M, Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2016: epidemiological update. Eur Heart J. 2016; 37 (42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334

3. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels. 2017. Available at: http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf (accessed 26.06.2022)

4. Vujcic I.S., Sipetic S.B., Dubljanin E.S., Vlajinac

H.D. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990-2010: a joinpoint regression analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13(1):1-8. doi: 10.1186/1471-2261-13-112

5. Tadayon S., Wickramasinghe K., Townsend N. Examining trends in cardiovascular disease mortality across Europe: how does the introduction of a new European Standard Population affect the description of the relative burden of cardiovascular disease? Popul Health Metr. 2019;17(1):6. doi: 10.1186/s12963-019-0187-7.

6. Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Available at: https://showdata.gks.ru/finder/descriptors/297886 (accessed 26.06.2022) (In Russian)

7. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Kirillova G.N., OgryzKR E.V., Os'KRv Ju.I, Pak Den Nam, Har'KRva T.L., Chumarina V.Zh. Zdravoohranenie v Rossii. 2021. Statisticheskij sbornik. Moscow: Rosstat; 2021. (In Russian)

8. Ob utverzhdenii regional'noj programmy Bor'ba s serdechno-sosudistymi zabolevanijami na 2019-2024 gody. Postanovlenie Pravitel'stva KemerovsKRj oblasti-Kuzbassa ot 27 ijunja 2019 g. № 384 (s izmenenijami na 31 maja 2021 goda). Available at: https://docs.cntd.ru/document/561558109 (accessed 26.06.2022). (In Russian)

9. Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (2): 6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11. (In Russian)

10. Khan S.U., Lone A.N., Yedlapati S.H., Dani S.S., Khan M.Z., Watson K.E., Parwani P., Rodriguez F., Cainzos-Achirica M., Michos E.D. Cardiovascular Disease Mortality Among Hispanic Versus Non-Hispanic White Adults in the United States, 1999 to 2018. J Am Heart Assoc. 2022;11(7):e022857. doi: 10.1161/JAHA.121.022857

11. Cayuela L., Gómez Enjuto S., Olivares Martínez B., Rodríguez-Domínguez S., Cayuela A. Is the pace of decline in cardiovascular mortality decelerating in Spain? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021;74(9):750-756. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.007

12. Liu S., Li Y., Zeng X., Wang H., Yin P., Wang L., Liu Y., Liu J., Qi J., Ran S., Yang S., Zhou M. Burden of Cardiovascular Diseases in China, 1990-2016: Findings From the 2016 Global Burden of Disease Study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):342-352. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0295.

13. Wahlgren C., Divanoglou A., Larsson M., Nilssona E., Balkhed A.O., Niward K., Thornberg U.B., Gudmundsson E.L., Levia R. Rehabilitation needs following COVID-19: Five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms. EClinicalMedicine. 2022;43:101219. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101219.

14. Zhou F., Yu T., Du R. Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

15. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T.Jr. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome. Circulation. 2020; 141 (23): 1903-1914. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.35

16. Bubnova M. G., Aronov D. M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. Pul'monologiya. 2020; 30 (5): 688-699. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699. (In Russian)

17. Tkacheva O.N., KRtovskaya Yu.V., Runihina N.K., Frolova E.V., Milto A.S., Aleksanyan L.A., Tyukhmenev E.A., Shedrina A.Yu., Rozanov A.V., OstapenKR V.S., Sharashkina N.V., Eruslanova K.A., EsenbeKRva E.E., Fedin M.A. Comprehensive geriatric assessment in elderly and senile patients with cardiovascular diseases. Expert opinion of the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. Kardiologiia. 2021; 61 (5): 71-78. doi: 10.18087/cardio.2021.5.n1349. (In Russian)

18. StarichKRva A. A., TsyganKRva O. V., Khidirova L. D., StarichKRv A. A., LitvinenKR P. I. Cardiometabolic disorders in SARSCoV-2 infection and post-covid syndrome. Lechaschi Vrach. 2022; 3 (25): 49-58. doi: 10.51793/OS.2022.25.3.008 (In Russian)

19. Samorodskaya I.V. The regional mortality trend in Russia in 2016–2019 and its comparison with that in 2020; the contribution of COVID-19. Vrach (Doctor). 2022. 33 (3):5-11. doi:10.29296/25877305-2022-03-01 (In Russian)

20. Drapkina OM, Samorodskaya IV, Bolotova EV, DudniKRva AV. Analysis of the dynamics of mortality from respiratory diseases in the Russian Federation for 2019–2020. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(3):401–408. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201403. (In Russian)

21. Metodicheskie rekomendacii po kodirovaniju i vyboru osnovnogo sostojanija v statistike zabolevaemosti i pervonachal'noj prichiny v statistike smertnosti, svjazannyh s COVID-19. Versija 2. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021_MR_COD_v2.pdf (accessed 26.06.2022) (In Russian)

22. Roth G.A, Vaduganathan M., Mensah G. A. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Health in 2020. J Am Coll Cardiol. 2022. 80(6):631–640. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.008

Для цитирования: *Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Седых Д.Ю., Макаров С.А., Артамонова Г.В. Анализ динамики показателей смертности от болезней системы кровообращения в Кемеровской области в 2017–2021 гг. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 57-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-57-65*

To cite: *Tsygankova D.P., Agienko A.S., Sedykh D.Yu., Makarov S.A., Artamonova G.V. Analysis of the mortality rate dynamics due to circulatory system diseases in the Kemerovo region for the period 2017–2021. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 57-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-57-65*

УДК 616.124.2-008.1-053.4
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83

НЕДОНОШЕННОСТЬ И МЕХАНИКА ДЕТСКОГО СЕРДЦА

Е.Н. Павлюкова[1], М.В. Колосова[2], В.В. Поддубный[3], Г.В. Неклюдова[1], Р.С. Карпов[1]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», пр. Ленина, 36, Томск, Российская Федерация, 634050

Основные положения

• Выявлены различия постнатального онтогенеза сердца у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Показано одновременное существование различных моделей контрактильно-ротационных процессов левого желудочка.

Цель	Расширить традиционные представления о процессах становления механики левого желудочка у детей, рожденных недоношенными с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в период постнатального роста и развития.
Материалы и методы	Исследование проведено у 237 детей в возрасте от одного года до пяти лет: 51 ребенок, рожденный здоровым и доношенным, 68 детей, рожденных с низкой массой тела, 118 детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Изучение клинических, анамнестических данных, показателей стандартной эхокардиографии и механики левого желудочка выполнено с применением дискриминантного анализа. Для демонстрации оценки удаленности или близости между клиническими группами использовано расстояние Махаланобиса. Визуализация структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков проведена в координатах первых двух дискриминантных функций (канонических корней и переменных) дискриминантного анализа. Оценка значимости дискриминантных функций проверена λ-статистикой Уилкса. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statistica (версия 12).
Результаты	Наиболее информативными критериями при F (8,462) = 100,84 являются масса тела при рождении (p = 0,000000), характер вскармливания до года (p = 0,000000) и направление вращения верхушки (p = 0,0098).
Заключение	Применение дискриминантного анализа позволяет установить степень влияния выделенных критериев на уровень различий между клиническими группами, что демонстрирует принципиально новые аспекты становления механики детского сердца в условиях недоношенности в анамнезе.

Ключевые слова	Детское сердце • Недоношенные дети • Контрактильность левого желудочка • Дискриминантный анализ

Поступила в редакцию: *21.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *04.06.2023;* ***принята к печати:*** *15.07.2023*

PREMATURITY AND THE MECHANICS OF THE INFANT HEART

E.N. Pavlyukova[1], M.V. Kolosova[2], V.V. Poddubny[3], G.V. Neklyudova[1], R.S. Karpov[1]

[1] Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moskovsky Tract, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050;

Для корреспонденции: *Елена Николаевна Павлюкова, pavluk@cardio-tomsk.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*
Corresponding author: *Elena N. Pavlyukova, pavluk@cardio-tomsk.ru address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

[3] *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "National Research Tomsk State University" 36, Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation, 634050*

Highlights

• The differences in the postnatal ontogenesis of the heart in children from one to five years old born prematurely and with low, very low, and extremely low birth weight were revealed. The coexistence of different models in contractile-rotational processes of the left ventricle was demonstrated.

Aim	To expand the traditional ideas about the left ventricle (LV) mechanics formation processes in children born with low, very low and extremely low body weight in the postnatal period during the process of growth and development.
Methods	The study was conducted in 237 children aged from one to five years old: 51 children born healthy and full-term, 68 children born with low body weight and 118 children born with very low and extremely low body weight. The analysis of clinical, anamnestic data, indicators of standard echocardiography and LV mechanics was performed using discriminant analysis. To demonstrate the assessment of remoteness or proximity between clinical groups, the Mahalanobis distance was used. Visualization of the structure distribution of groups in a multidimensional feature space was carried out in the coordinates of the first two discriminant functions (canonical roots, canonical variables) of discriminant analysis. The evaluation of the discriminant functions significance was verified by Wilks statistics. Statistical analysis was performed on a personal computer using the Statistica program (version 12).
Results	The most informative criteria for F (8.462) = 100,84 are “body weight at birth” (p = 0.000000), “character of feeding up to a year” (p = 0.000000) and direction of apex rotation (p = 0.0098).
Conclusion	The use of discriminant analysis makes it possible to establish a change in the degree of the selected criteria influence on the level of differences between clinical groups, demonstrating fundamentally new aspects of a child's heart mechanics formation in the history of prematurity.
Keywords	Baby heart • Premature babies • Contractility of the left ventricle • Discriminant analysis

Received: *21.04.2023;* ***received in revised form:*** *04.06.2023;* ***accepted:*** *15.07.2023*

Список сокращений

ДН	– доношенный ребенок	НМТ	– низкая масса тела
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ОНМТ	– очень низкая масса тела
ЛЖ	– левый желудочек	ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела

Введение

Недоношенность является ключевой проблемой для неонатологов, педиатров, кардиологов, терапевтов, поскольку за последние три десятилетия возросло количество преждевременных родов [1–3]. Продолжают реализовываться и факторы риска, приводящие к преждевременным родам, что указывает на всю большую роль данной проблемы для общественного здравоохранения [1, 4, 5]. Новорожденные с гестационным возрастом 22–24 недели имеют реальные шансы выжить и стать взрослыми [6]. Степень недоношенности в регрессионных моделях определена самым сильным независимым предиктором структурных изменений левого желудочка [1].

В эпидемиологических исследованиях последних лет отмечено влияние низкого веса при рождении на долгосрочные неблагоприятные перспективы в виде заболеваний сердца и сосудов [7, 8]. При проведении метаанализа установлена связь низкого веса тела при рождении (менее 2 500 г) с повышенным риском развития ишемической болезни сердца во взрослом возрасте, при этом каждый дополнительный один килограмм веса у недоношенного ребенка снижает риск развития ишемической болезни сердца на 10–12% [7, 8]. Подчеркивается важность низкого роста при рождении как предиктора преждевременного развития ишемической болезни сердца в возрасте 23–27 лет независимо от гестационного

возраста, социальных и демографических факторов, сопутствующих патологий и семейного анамнеза по ишемической болезни сердца [9]. В хельсинкском когортном исследовани по изучению состояния здоровья участников эксперимента продемонстрирован повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (в частности ишемической болезни сердца у взрослых женщин, рожденных до 34-й недели беременности) [10]. В отличие от взрослых добровольцев, рожденных доношенными (ДН), у рожденных недоношенными на сроке 34–36 недель выявлена связь с повышенной смертностью в молодом возрасте (18–36 лет) [6]. В крупном исследовании, включавшем более 2,6 млн человек, родившихся в Швеции с гестационным возрастом до 32 недель, установлено, что малый вес при рождении имеет высокий уровень связи с риском развития сердечной недостаточности в детском и взрослом возрасте. Вероятность риска увеличена в 17 раз для тех, кто родился с гестационным возрастом менее 28 недель, и в четыре раза – для рожденных недоношенными, при сроке 28–31 неделя гестации [11].

Важным аспектом изучения физиологии и патофизиологии механики детского сердца при условии наличии фактора преждевременных родов в анамнезе является анализ особенностей формирования контрактильно-ротационных механизмов, многообразия форм скручивания левого желудочка (ЛЖ) в процессе постнатального развития сердца и сосудов у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Природа контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ обусловлена сложными процессами тканевой дифференцировки [5, 12, 13] и роста сердца (областей фиброзного остова и верхушки) [14], продолжающимися в постнатальный период, в условиях неблагоприятного воздействия гипоксии внутриутробно и интранатально, а также влияния комплекса факторов недоношенности.

Ранее у детей, которые родились недоношенными с низкой (НМТ), очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), в возрасте от одного года до пяти лет нами зарегистрировано четыре типа вращательного движения ЛЖ в систолу [15]. Полученная информация об одновременном существовании нескольких вариантов скручивающего движения ЛЖ в условиях недоношенности [15] значительно развивает традиционные теоретические положения, представленные в научных публикациях на начальных этапах изучения механики детского сердца [5, 13, 16]. Тем не менее детали реализации закономерностей развития контрактильности ЛЖ у детей, рожденных преждевременно с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, в постнатальный период остаются не до конца изученными.

Цель представленного исследования – расширение традиционных представлений о процессах становления механики детского сердца у детей, рожденных недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, в период постнатального роста и развития с использованием современных методов статистической обработки данных.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 237 здоровых детей в возрасте от одного года до пяти лет. Нами выделены три клинические группы: дети от одного года до пяти лет, рожденные здоровыми и ДН (n = 51, из них 33 мальчика); дети аналогичного возраста, рожденные недоношенными с НМТ (n = 68, из них 33 мальчика); дети-ровесники, рожденные недоношенными с ОНМТ и ЭНМТ (n = 118, из них 51 мальчик). Информированное согласие на выполнение эхокардиографии и постпроцессинговый анализ механики ЛЖ получено от родителей каждого ребенка. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). В работе использованы критерии и классификация недоношенности согласно Приказам МЗ РФ № 1687н и № 755н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». Анализ клинических и анамнестических данных каждого ребенка предполагал изучение следующих факторов: масса и рост при рождении, срок гестации, наличие или отсутствие при рождении гемотрансфузии, желтухи, анемии, применение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), проведение куросурфтерапии в неонатальный период, вид вскармливания в течение первого года жизни и оценка по шкале Апгар при рождении. Оценены анамнестические данные матери ребенка: возраст женщины, количество предшествующих беременностей и искусственных прерываний беременности, наличие или отсутствие токсикоза во время беременности и угрозы прерывания беременности. У всех детей, принимавших участие в исследовании, на электрокардиограмме зарегистрирован синусовый ритм, патологические изменения отсутствовали.

Эхокардиография проведена на ультразвуковой системе экспертного уровня Vivid E9 (GE Healthecare, США). Показатели стандартной эхокардиографии включали индексированные на площадь тела толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекс сферичности ЛЖ в систолу (ИСс) и диастолу (ИСд), конечный диастолический (КДР), конечный систолический (КСР) размеры. Механика ЛЖ оценена с привлечением технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain) [17]. Определяли следующие показатели: глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain, GLS); глобальная деформация эндокардиального (GLS_{endo}), среднего (GLS_{mid}) и эпикардиального (GLS_{epi}) слоев в продольном направлении;

глобальная деформация по окружности на уровне базальных (GCS_{MV}), апикальных (GCS_{Apex}) сегментов, папиллярных мышц (GCS_{PM}); глобальная деформация по окружности эндокардиального (endo), среднего (mid) и эпикардиального (epi) слоев на уровне базальных, апикальных сегментов, папиллярных мышц, а также вращение (ротация – Rotation) на уровне базальных (Rot_{MV}), верхушечных (Rot_{Apex}) сегментов, папиллярных мышц (Rot_{PM}) и скручивание (Twist) ЛЖ.

Оценка полученных результатов, включающих клинические и анамнестические данные, показатели стандартной эхокардиографии и механики ЛЖ, выполнена с использованием метода дискриминантного анализа [18–20]. Для исследования удаленности или близости клинических групп применено расстояние Махаланобиса [18–20]. По F-критерию Фишера методами дискриминантного анализа выделены наиболее информативные признаки, различающие анализируемые клинические группы между собой. Визуализация структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков проведена в координатах первых двух дискриминантных функций (канонических корней и переменных) дискриминантного анализа. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием программы Statistica, версия 12 (StatSoft, США).

Результаты

Дискриминантный анализ является методом многомерного статистического анализа, который используется для принятия решений о том, какие переменные (признаки) различают (дискриминируют) объекты заранее определенных групп, а также для отнесения неизвестного объекта к одной из этих групп. Дискриминантный анализ дает возможность оценки степени сходства/различия групп путем вычисления расстояний между их центроидами, определения списка признаков из числа учтенных, играющих наибольшую роль в межгрупповых различиях, и оценки качества разделения групп [18–20]. Данный метод статистического анализа имеет ряд преимуществ: учитывается вариабельность параметров, рассматривается совокупность всех клинических и параклинических показателей, взятых со своими коэффициентами, отражающими удельный вес влияния каждого показателя [18–20].

Дискриминантный анализ позволил установить изменение степени влияния выделенных критериев на различия между соседними клиническими группами. Предлагаем для анализа ряд вариантов расчетов, демонстрирующих статистически значимые различия между клиническими группами (дети, рожденные ДН; рожденные недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ), позволяющих описать математические закономерности, неочевидные при применении однофакторных статистических методов, и определяющих принципиально новые аспекты постнатального онтогенеза и становления механики детского сердца.

Наиболее информативными критериями при F (48,422) = 37,022 являются масса тела при рождении (p = 0,000000), срок родов (p = 0,000000), характер вскармливания до года (p = 0,000468), применение ИВЛ (p = 0,00006), куросурфтерапия в неонатальный период (p = 0,002), ИСсЛЖ (index sphericity systole) (p = 0,007), количество искусственных прерываний беременности у женщины (p = 0,01), вращение на уровне базальных сегментов ЛЖ (Rotation MV) (p = 0,013151) и скручивание ЛЖ (twist (formul) (p = 0,041799). Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (табл. 1, рис. 1).

При F (6,464) = 44,475 и исключении признака «масса тела при рождении» наиболее информативными критериями оказались характер вскармливания до года (p = 0,000000), апикальное вращение ЛЖ (p = 0,001), GLS_{endo} (p = 0,0059). Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (табл. 2, рис. 2).

При F (40,430) = 23,724 к наиболее информативным критериям относятся масса тела при рождении (p = 0,000000), характер вскармливания до года (p = 0,000000), ИМЖП (IVS/S body) (p = 0, 0,018159), оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (p = 0,035031), GLS (p = 0,035031), индекс сферичности в диастолу ЛЖ (index sphericity diastole) (p = 0,010493), индекс поперечника в диастолу ЛЖ (Pd/S body) (p = 0,011974) и $GCS_{epi}PM$ (p = 0,025942).

Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (рис. 3). Оценка значимости дискриминантных функций проверена λ-статистикой Уилкса (табл. 3–5). Близкие к нулю величины λ-Уилкса свидетельствуют о высоком качестве разделения: центроиды групп сильно отличаются друг от друга по отношению к степени разброса наблюдений внутри групп [18–20].

Включение признака «масса тела при рождении» при F (8,462) = 100,84 приводит к тому, что наиболее информативными критериями по-прежнему являются масса тела при рождении (p = 0,000000), характер вскармливания до года (p = 0,000000) и направление вращения верхушки ($Rotation_{Apex}$) (p = 0,0098).

Для визуализации структуры распределения групп в многомерном пространстве признаков

Таблица 1. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков
Table 1. Criteria for the distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs

Показатель / Parameter	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,211)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Масса тела ребенка при рождении / Birth weight	0,051658	0,712894	42,48834	0,000000	0,550690	0,449310
Срок родов / Term of delivery	0,053480	0,688609	47,70750	0,000000	0,638013	0,361987
Применение ИВЛ в неонатальный период / The use of MVL in the neonatal period	0,040332	0,913085	10,04240	0,000068	0,383733	0,616267
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,039602	0,929909	7,95197	0,000468	0,656230	0,343770
Терапия сурфактантом в неонатальный период / Surfactant therapy in the neonatal period	0,039049	0,943085	6,36686	0,002066	0,679673	0,320327
Индекс сферичности ЛЖ в систолу / Index sphericity LV in systole	0,038591	0,954284	5,05413	0,007178	0,880988	0,119012
Количество абортов у матери ребенка / The number of abortions	0,038457	0,957614	4,66965	0,010366	0,734795	0,265205
Вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов / Rotation MV	0,038370	0,959777	4,42140	0,013151	0,426360	0,573640
Скручивание ЛЖ / Twist LV	0,037952	0,970355	3,22313	0,041799	0,437020	0,562980
ЗВУР / IGR	0,037810	0,973981	2,81834	0,061955	0,435828	0,564172
Анемия в неонатальный период / Anemia of prematurity in the neonatal period	0,037776	0,974866	2,72003	0,068184	0,438544	0,561456
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	0,037713	0,976509	2,53797	0,081437	0,305872	0,694128
Количество родов у матери ребенка / The number of births in the mother of the child	0,037597	0,979507	2,20727	0,112535	0,814771	0,185229
Антибиотикотерапия в неонатальный период / Antibacterial therapy in the neonatal period	0,037481	0,982547	1,87404	0,156049	0,675685	0,324315
Роды по счету у матери ребенка / Childbirth on account of the mother of the child	0,037423	0,984054	1,70957	0,183440	0,767587	0,232413
Угроза прерывания беременности у матери ребенка / The threat of termination of pregnancy in the mother of the child	0,037386	0,985050	1,60116	0,204102	0,739075	0,260925
Рост при рождении / Growth at birth	0,037336	0,986358	1,45917	0,234764	0,484834	0,515166
ИМЖП / IVS/S body	0,037333	0,986431	1,45126	0,236603	0,847243	0,152757
ИММЛЖ / LVMMI	0,037300	0,987301	1,35694	0,259685	0,845346	0,154654
Количество плодов в настоящей беременности / The number of fetuses in a real pregnancy	0,037297	0,987378	1,34860	0,261832	0,883046	0,116954
Токсикоз у матери ребенка / Toxicosis in the mother of the child	0,037295	0,987438	1,34220	0,263492	0,896751	0,103250
БЛД / BPD	0,037222	0,989374	1,13314	0,323973	0,307132	0,692868
Оценка по Апгар на 1-й минуте / Apgar score at 1 minutes of life of newborns	0,037198	0,990026	1,06290	0,347296	0,315833	0,684167
Ретинопатия / Retinopathy	0,037192	0,990178	1,04655	0,352963	0,703350	0,296650

Примечание: *БЛД – бронхолегочная дисплазия; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМЖП – индексированная толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек.*
Note: *BPD – bronchopulmonary dysplasia; IGR – intrauterine growth restriction; IVS/S – indexed thickness of the interventricular septum of the left ventricle; LV – left ventricular; LVMMI – left ventricular myocardial mass index; MVL – mechanical ventilation of the lungs.*

Таблица 2. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного анализа
Table 2. Criteria for the distribution of clinical groups in a multidimensional feature space using discriminant analysis

Критерий / Criterion	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,232)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,796323	0,506161	113,1759	0,0000	0,990126	0,009874
Апикальное вращение ЛЖ / Rot_{Apex} LV	0,426360	0,945371	6,7032	0,0014	0,996829	0,003171
GLS_{endo}	0,421290	0,956746	5,2443	0,0059	0,992642	0,007358

Примечание: *ЛЖ – левый желудочек; GLS – глобальная продольная деформация.*
Note: *GLS – global longitudinal strain; LV – left ventricular.*

использовали канонические переменные (дискриминантные функции, канонические корни) дискриминантного анализа (рис. 4).

Обсуждение

Изучение распределения клинических групп (рожденных ДН и недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ) в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного (канонического) анализа позволяет уверенно различать несколько самостоятельных подмножеств точек, имеющих различную степень сродства, но достоверно различающихся между собой и идентифицируемых с анализируемыми клиническими и инструменталь-

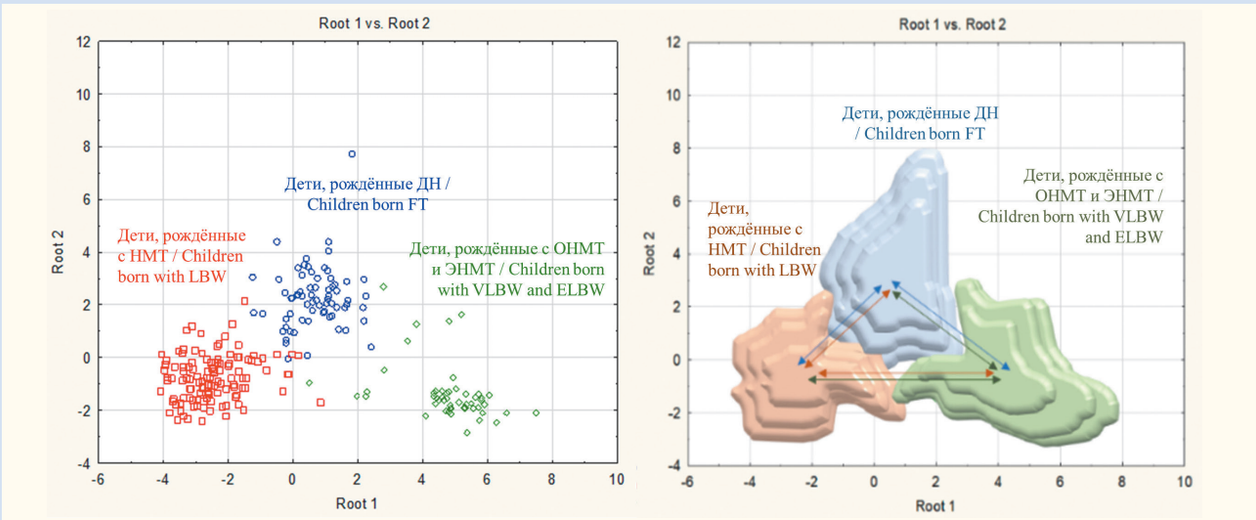


Рисунок 1. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (масса тела при рождении, срок родов, характер вскармливания до года, применение ИВЛ, куросурфтерапия в неонатальный период, количество абортов у матери ребенка до настоящих родов, вращение ЛЖ на уровне базальных сегментов, скручивание ЛЖ) с использованием канонических переменных (канонических корней, дискриминантных функций) дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса (стрелками) между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Примечание: *здесь и далее на рис. 2–4: ДН – доношенный ребенок; НМТ – низкая масса тела; ОНМТ – очень низкая масса тела; ЭНМТ – экстремально низкая масса тела.*

Figure 1. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs (birth weight, term of delivery, the nature of feeding up to a year, the use of MVL, surfactant therapy in the neonatal period, the number of abortions in the mother of the child before the present birth, LV rotation, twist LV) using canonical variables (canonical roots, discriminant functions) of discriminant analysis. Right picture below schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in groups of children

Note: *here and further in Fig. 2–4: ELBW – extremely low body weight; FT – full-term baby; LBW – low body weight; VLBW – very low body weight.*

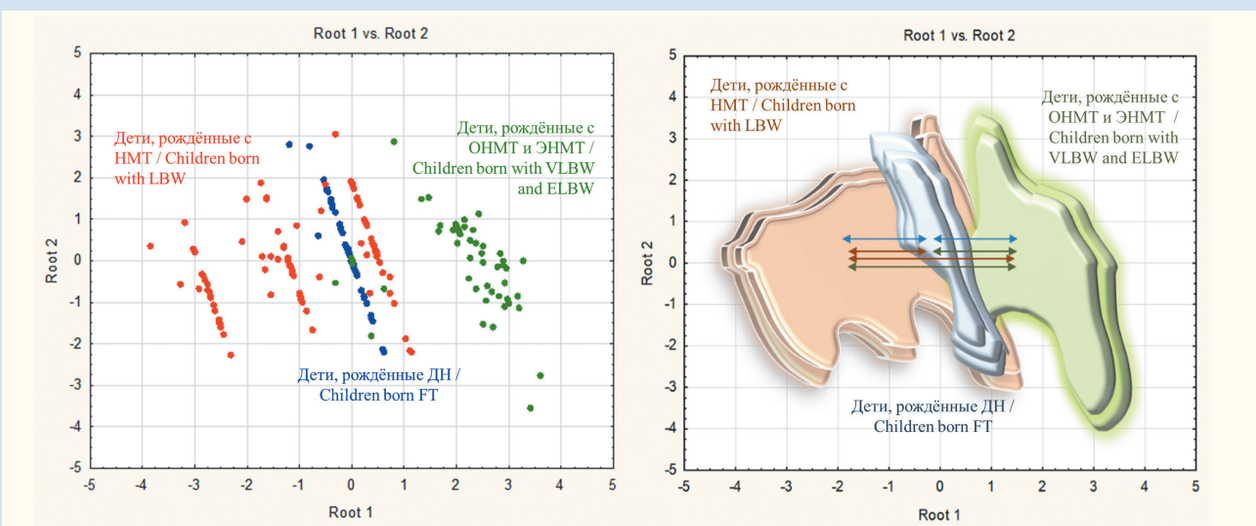


Рисунок 2. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (характер вскармливания до года, апикальное вращение ЛЖ, GLS_{endo}) с использованием дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Figure 2. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs using discriminant analysis. Right picture below schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in studied groups of children

ными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании. Выявленные характеристики канонических переменных наилучшим образом разделяют совокупности наблюдений и предлагают такие межгрупповые вариации, в которых различия центральных точек выборок будут максимальными. Расчет расстояний Махаланобиса показал наличие существенных различий между анализируемыми клиническими группами. Полученные результаты позволили выявить математические закономерности, неочевидные при применении одномерных статистических методов при анализе становления контрактильности в данных клинических группах и открывающие принципиально новые аспекты постнатального онтогенеза и становления механики детского сердца в условиях недоношенности в анамнезе.

Интерпретация данных дискриминантного анализа с точки зрения современных представлений о процессах постнатального онтогенеза детского сердца позволяет заключить следующее: в клинической группе детей, рожденных вследствие преждевременных родов, стандартным эхокардиографическим исследованием выявлены признаки формирующегося специфического фенотипа [2] или специфических фенотипов [3, 21]. Данное утверждение подтверждено расчетами, выполненными с применением метода дискриминантного анализа (см. табл. 1, 4). Информативными критериями, позволяющими добиться значимого разделения совокупности клинических наблюдений, являются индекс сферичности ЛЖ в систолу и диастолу, индексированные толщины МЖП и задней стенки ЛЖ.

Полученные результаты математических расчетов согласуются с данными современной литературы. У недоношенного ребенка дефицит массы тела при рождении ассоциирован со сниженным количеством кардиомиоцитов в желудочках сердца вследствие нарушения выработки тканевых факторов роста (гормоноподобных веществ белковой или гликопротеиновой структуры), которые влияют на процессы клеточного деления, инициирующих тканевую дифференцировку [22–24]. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях плода

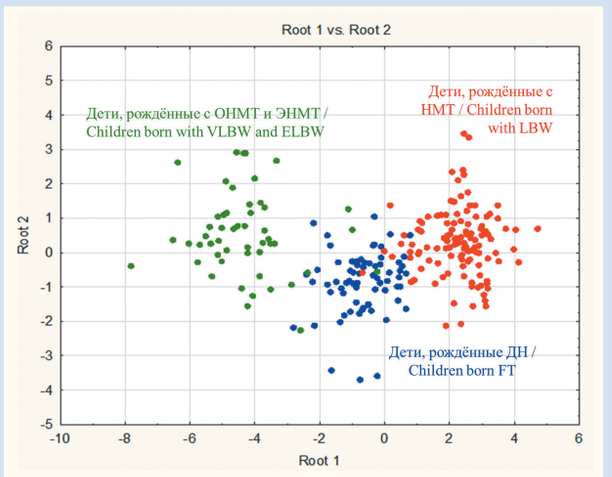


Рисунок 3. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (масса при рождении, характер вскармливания до года, IVS/S body, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, index sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{apex}, GCS_{epi} PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo}PM, GCS_{epi} MV, KDR/S body, Emitr/Em, GCW, GWE) с использованием канонического анализа

Figure 3. Distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs (birth weight, feeding pattern up to a year, IVS/S body, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, Index Sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{apex}, GCSepi PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo}PM, GCS_{epi} MV, KDR/S body, Emitr/Em, GCW, GWE) using canonical analysis

Таблица 3. Определение значимости дискриминантных функций методом λ-статистики Уилкса для критериев (масса при рождении, характер вскармливания до года, ИМЖП, ИДЛЖ, ИПдЛЖ, ИЗСЛЖ, ИКСО, ИСдЛЖ, 5C global strain, GCS_{Apex}, GCS_{epi} PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo} PM, GCS_{epi} MV, KDR/S, Emitr/Em)

Table 3. Determination of the significance of discriminant functions by the Wilkes method of λ-statistics for criteria (birth weight, feeding pattern up to a year, IVS/S body, Ld/S body, Pd/S body, PW/S body, KSO/S body, Index Sphericity diastole, 5C global strain, GCS_{Apex}, GCS_{epi}PM, GCS PM, GCSR MV, GCS_{endo} PM, GCS_{epi} MV, KDR/S, Emitr/Em)

Roots Removed	Eigen-value	Canonicl R	Wilks' Lambda	Chi-Sqr.	df	p-value
0	6,795009	0,933656	0,097235	523,2242	40	0,000000
1	0,319346	0,491985	0,757951	62,2171	19	0,000002

Примечание: *здесь и далее в табл. 4, 5: ИДЛЖ – индексированный длинник левого желудочка; ИЗСЛЖ – индексированная толщина задней стенки левого желудочка; ИКДР – индексированный конечный диастолический размер; ИКСО – индексированный объем в систолу левого желудочка; ИМЖП – индексированная толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка; ИПдЛЖ – индекс поперечника в диастолу левого желудочка; ИСдЛЖ – индекс сферичности в диастолу левого желудочка;* $GCS_{endo}PM$ *– глобальная деформация по окружности эндокардиального слоя на уровне папиллярных мышц;* $GCS_{epi}MV$ *– глобальная деформация по окружности эпикардиального слоя на уровне митрального клапана;* $GCS_{epi}PM$ *– глобальная деформация эпикардиального слоя по окружности на уровне папиллярных мышц; GCSPM – глобальная деформация по окружности на уровне папиллярных мышц; GCSPM – глобальная деформация по окружности на уровне папиллярных мышц;* GCS_{Apex} *– глобальная деформация по окружности на уровне апикальных сегментов; GLS – глобальная продольная деформация; GWE (global work efficiency) – эффективность глобальной работы.*

Note: *here and further in Tables 4, 5:* $GCS_{endo}PM$ *– global deformation along the circumference of the endocardial layer at the level of papillary muscles;* $GCS_{epi}MV$ *– global deformation along the circumference of the epicardial layer at the level of the mitral valve;* GCS_{Apex} *– global circumference deformation at the level of apical segments;* $GCS_{epi}PM$ *– global circumference deformation of the epicardial layer at the level of papillary muscles; GCSPM – global circumference deformation at the level of papillary muscles; GCW – global constructive work; GLS – global longitudinal strain; GWE – global work efficiency; Index Sphericity diastole – index of sphericity in the diastole; IVS/S body – indexed thickness of the interventricular septum of the left ventricle; KDR/S body – indexed final diastolic size; KSO/S body – indexed volume in the systole of the left ventricle; Ld/S body – indexed left ventricular elongation; Pd/S body – index of the diameter in the diastole of the left ventricle; PW/S body – indexed thickness of the posterior wall of the left ventricle.*

возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении. Патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших факторов роста у плодов, играющих существенную роль в регуляции процессов дифференцировки кардиомиоцитов [24]. Компенсация дефицита массы миокарда у детей с малой массой тела и нарушением внутриутробного развития не означает полного восстановления дефицита тканевых структур сердца, так как период естественной гиперплазии мышечных волокон сердца завершается к моменту рождения ребенка, что определяет детерминированность этих структурных единиц [25]. «Напряженная работа миокарда на фоне низкого резерва в сочетании с сопутствующими заболеваниями нарушает вегетативную регуляцию работы сердца и коронарных сосудов, трансформирует энергетический обмен в сердечной мышце, создавая почву для формирования дезадаптации сердечно-сосудистой системы с появлением различных гемодинамических нарушений, которые могут иметь большое влияние на прогноз жизни и здоровья детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела» [24, 26].

Гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы в период новорожденности приводит к ацидозу, гиперкатехоламинемии, гипогликемии,

Таблица 5. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием канонического анализа
Table 5. Distributions of clinical groups in the multidimensional feature space using canonical analysis

Критерий / Criterion	Root 1	Root 2
Масса при рождении / Birth weight	–0,844383	–0,202538
Вскармливание до года / Feeding up to a year	–0,420437	0,324367
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	–0,089228	–0,487337
ИМЖП / IVS/S body	–0,068652	0,345218
ИКСО / KSO/S body	0,015157	0,178408
5C GLS	0,012998	0,193400
ИСдЛЖ / Index sphericity diastole	–0,082501	0,176636
ИПдЛЖ / Pd/S body	–0,116423	0,247384
GCS_{Apex}	–0,058566	–0,115839
$GCS_{epi}PM$	0,075219	–0,184134
GCSPM	–0,005295	0,055749
GCSR MV	0,022185	–0,156511
GCW	–0,010239	–0,225454
GWE	0,000754	0,176322
ИДЛЖ / Ld/S body	–0,053393	0,099839
$GCS_{endo}PM$	0,018994	0,060442
$GCS_{epi}MV$	0,056265	–0,144529
ИЗСЛЖ / PW/S body	–0,069326	0,289716
ИКДР / KDR/S body	–0,075713	0,109658
Emitr/Em	0,049447	–0,155664

Таблица 4. Критерии распределения клинических групп в многомерном пространстве признаков с использованием дискриминантного анализа
Table 4. Criteria for the distribution of clinical groups in the multidimensional space of signs using discriminant analysis

Критерий / Criterion, n = 237	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (2,215)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
Масса при рождении / Birth weight	0,298383	0,325874	222,3819	0,000000	0,836650	0,163350
Вскармливание до года / Feeding up to a year	0,113599	0,855952	18,0911	0,000000	0,941443	0,058557
Оценка по Апгар на 5-й минуте / Apgar score at 5 minutes of life of newborns	0,103510	0,939382	6,9370	0,001204	0,928133	0,071867
ИСдЛЖ / Index sphericity diastole	0,101446	0,958495	4,6550	0,010493	0,234199	0,765801
ИПдЛЖ / Pd/S body	0,101321	0,959673	4,5173	0,011974	0,126457	0,873543
ИМЖП / IVS/S body	0,100930	0,963397	4,0843	0,018159	0,448773	0,551227
GCS_{epi} PM	0,100595	0,966599	3,7146	0,025942	0,733055	0,266945
GLS	0,100315	0,969304	3,4043	0,035031	0,847892	0,152109
$GCS_{endo}PM$	0,099934	0,972998	2,9832	0,052729	0,719275	0,280726
GCSPM	0,099869	0,973631	2,9114	0,056545	0,700674	0,299326
ИКСО / KSO/S body	0,099757	0,974727	2,7873	0,063815	0,913921	0,086079
GCS_{Apex}	0,099622	0,976041	2,6388	0,073758	0,853335	0,146665
GCSR MV	0,099484	0,977398	2,4859	0,085637	0,796575	0,203426
ИКДР / KDR/S body	0,099152	0,980675	2,1184	0,122724	0,627273	0,372727
GWE / Global Work Efficiency	0,099033	0,981849	1,9873	0,139575	0,829667	0,170333
$GCS_{Epi}MV$	0,098937	0,982798	1,8815	0,154854	0,737377	0,262624
ИЗСЛЖ / PW/S body	0,098863	0,983536	1,7995	0,167864	0,449002	0,550998
ИДЛЖ / Ld/S body	0,098831	0,983851	1,7645	0,173748	0,133869	0,866131
Emitr/Em	0,098385	0,988316	1,2709	0,282674	0,889509	0,110491

ухудшению реологических свойств крови, изменениям в энергетическом обмене миокарда, быстрому снижению его сократительной функции, нарушению вегетативной регуляции коронарных сосудов. Изменениям контрактильности детского сердца способствуют анатомо-физиологические особенности: рассеянный тип коронарных артерий, большое количество анастомозов между правой и левой венечными артериями и их малый диаметр, преобладающее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы [25, 27]. Морфологическим итогом гипоксического поражения детского сердца является очаговая дистрофия («с полным разрешением и восстановлением функций либо с формированием очагового кардиосклероза») [27].

Установленная связь массы тела при рождении ребенка с диаметром коронарных артерий и темпами их созревания подтверждает теоретическое положение «об изменении общего диаметра коронарных артерий как независимом предикторе развития ишемической болезни сердца и атеросклеротических поражений в отдаленные промежутки времени у взрослых» [4, 11, 28]. С низкой массой тела при рождении связана повышенная распространенность атеросклероза сонных артерий [29]. В среднем дети, которые весили меньше при рождении, имели меньшие общий диаметр коронарной артерии, диаметр корня аорты и диаметр выходного тракта левого же-

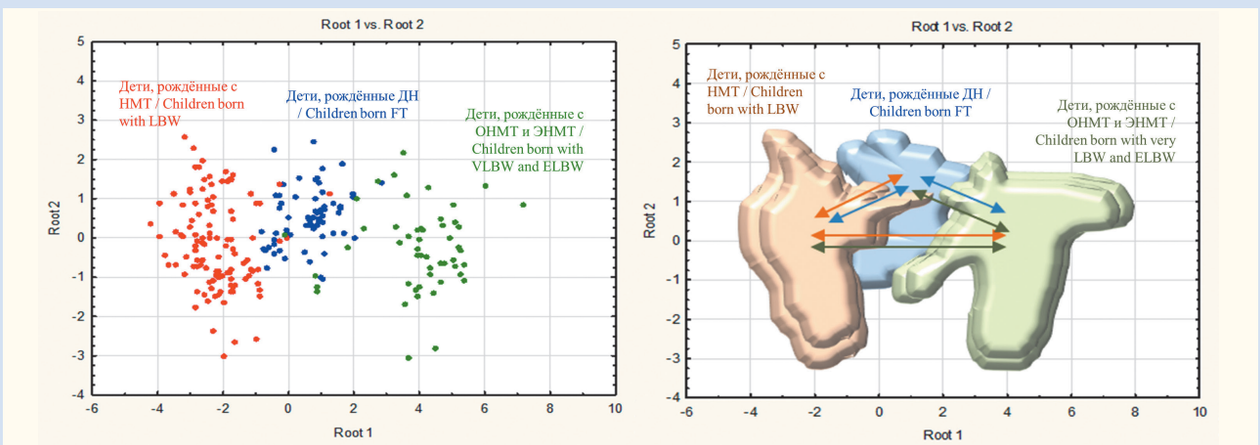


Рисунок 4. Распределение клинических групп в многомерном пространстве признаков (характер вскармливания до года, масса при рождении, апикальная ротация ЛЖ) с использованием дискриминантного анализа. Справа схематически показано расстояние Махаланобиса между подмножествами точек, соответствующими анализируемым показателям в исследуемых группах детей

Figure 4. Distribution of clinical groups in a multidimensional feature space (feeding pattern up to a year, birth weight, LV apex rotation) using discriminant analysis. Right picture schematically shows the distance of the Mahalanobis (arrows) between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in studied groups of children

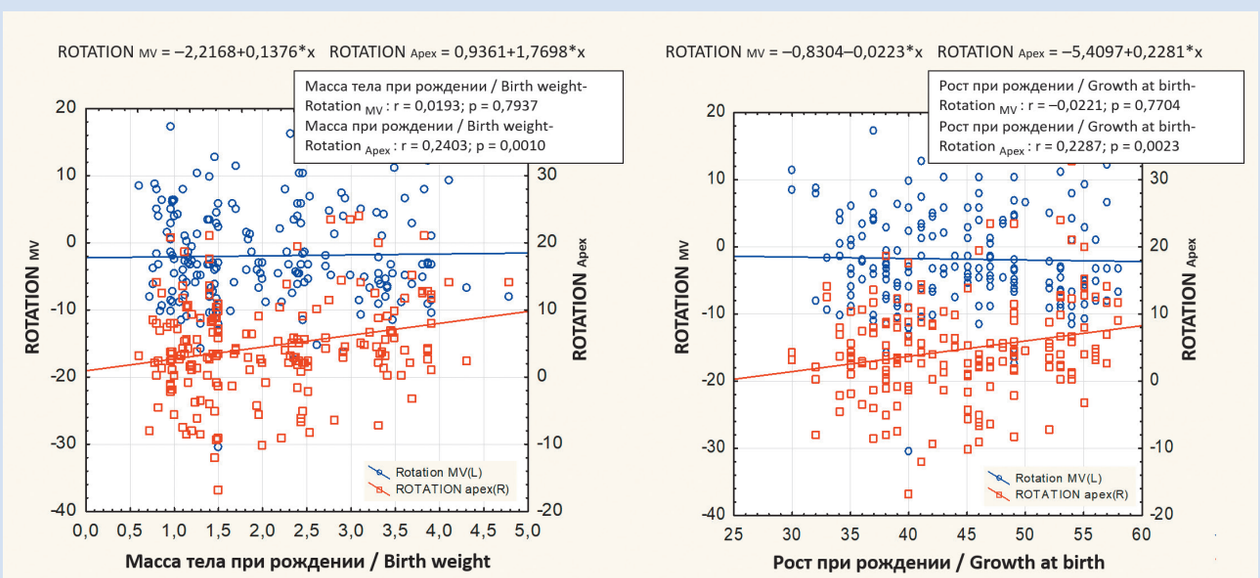


Рисунок 5. Взаимосвязь ротации ЛЖ на уровне базальных и апикальных сегментов у детей в возрасте от одного года до пяти лет с массой тела (рисунок слева) и ростом (рисунок справа) при рождении у доношенных и недоношенных у детей с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ (объединенная группа)

Figure 5. Relationship indices of left ventricular rotation at the level of basal and apical segments with birth weight (left), growth at birth (right) in clinical groups (born with FT, with LBW, VLBW, ELBW)

лудочка после корректировки на пол, гестационный возраст, текущий рост и вес [4, 30]. Плацентарная недостаточность, ограничивающая рост плода во время беременности, приводит к изменению созревания миокарда (кардиомиоцитов) [22, 23] и функции коронарных сосудов [29]. В свою очередь перинатальные поражения коронарных артерий могут оставаться долгие годы в виде дефектов на микроструктурном уровне [24].

Основываясь на расчетах методом дискриминантного анализа (см. табл. 1, 4), в качестве информативных критериев, позволяющих добиться значимого разделения совокупности клинических наблюдений (дети, рожденные с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ), можно выделить факторы «масса тела при рождении» и «срок родов».

Существенное значение для понимания особенностей постнатального роста и развития детского сердца, интерпретации полученных при применении дискриминантного анализа данных играют современные знания о тканевых процессах и биологии стволовых клеток сердца [31, 32]. Считается доказанным теоретическое положение о локализации стволовых клеток сердца в миокарде, определяемом степенью механической нагрузки, действующей на конкретный участок миокарда. Принято считать, что самая высокая нагрузка приходится на базальную и среднюю части стенки желудочка, а самая низкая нагрузка – на предсердия. Сниженная гемодинамическая нагрузка фиксируется и в апикальной области ЛЖ сердца. В области верхушки выявлены повышенная глубина проникновения митральной струи потока во время диастолы и максимальное «сжатие» за счет сосочковых мышц [33]. Обновление миоцитов в миокарде происходит по-разному: большие скорости обнаружены в предсердиях и верхушке сердца, меньшие – в основании и срединной части желудочков [34, 35].

Высокая частота встречаемости ниш стволовых клеток сердца отмечена в субэпикардиальных отделах [34–36]. Ниши стволовых клеток сердца определены в области атриовентрикулярных клапанов [32, 36]. Во время внутриутробного развития в сердцах плодов количество субэпикардиальных ниш постепенно снижается, а интрамиокардиальных – увеличивается [37]. Ниши стволовых клеток в исследованных сердцах недоношенных детей (21, 23, 34-я недели гестации) в основном локализуются в субэпикардиальных областях. Стволовые/прогениторные клетки в сердцах плодов и недоношенных детей крупные, с овальными ядрами, скудной цитоплазмой и нечеткими границами. Иногда в непосредственной близости от скоплений стволовых клеток обнаруживается небольшой сосуд [37]. На состояние ниш стволовых клеток сердца и поведение стволовых клеток оказывают воздействие физические и химические сигналы (цитокины, молекулы адгезии, ионы, изменение кислородного режима) [37, 38].

Модификация кислородного режима в ткани сердца влияет на состояние ниш стволовых клеток сердца, поскольку их оксигенация регулируется расстояниями между стволовыми клетками сердца и ближайшими капиллярами, варьирующими от 10,4–12,9 до 5,6–7,6 мкм. Напряжение кислорода в ткани сердца колеблется в диапазоне от 18 до 35 мм рт. ст. Сдвиг в балансе между активно делящимися и стареющими стволовыми клетками сердца может генерировать дисфункциональные ниши. Дизрегулирование функций ниши, в свою очередь, может создать аномальные участки кардиомиогенеза, в которых стареющие стволовые клетки сердца образуют кардиомиоциты, быстро приобретающие фенотип стареющих клеток [37, 38]. Существующий оптимальный баланс между гипоксическими и нормоксическими нишами стволовых клеток в молодом сердце может нарушаться. Дефекты оксигенации тканей сердца создают предпосылки для формирования феномена расширения пула стволовых клеток, которые больше не участвуют в обновлении кардиомиоцитов [38].

Влияние на регенеративный потенциал сердца недоношенного ребенка возможно посредством реализации ряда механизмов на тканевом и клеточном уровнях. Во-первых, вследствие «поражения миокарда гипоксически-ишемического генеза, встречающегося у сорока шестидесяти процентов детей, перенесших гипоксию в антенатальном периоде» [25]. При морфологическом исследовании сердца у данной категории детей отмечены изменения сосудов различного калибра: «неравномерность кровенаполнения; полнокровие с явлениями стаза; вторичный парез артериальных сосудов; периваскулярный отек, набухание и слущивание эндотелиальных клеток, свидетельствующие о глубоких повреждениях сосудистой стенки; многочисленные кровоизлияния, чаще фиксируемые в субэндокардиальных областях» [23, 25]. Гипоксические повреждения у недоношенных детей выявлены в сосудах не только субэндокардиальных отделов миокарда, но и субэпикардиальных и интрамиокардиальных отделов [23]. Во-вторых, в условиях патологии на фоне интенсивной терапии у детей раннего возраста зарегистрировано снижение микрососудистой перфузии (изменение плотности, диаметра сосудов, индекса микроциркуляторного потока), обнаружена дезорганизация гликокаликса [39]. «Патоморфологическими особенностями миокарда детей, рожденных с ЭНМТ, при гипоксических повреждениях являются выраженные в значительной степени внутриклеточный цитолиз, распространенные микроциркуляторные нарушения, инфильтрация эозинофилами, беспорядочное расположение кардиомиоцитов относи-

тельно друг друга, отек интерстиция» [23]. При микроскопическом исследовании ткани сердца детей, рожденных с признаками задержки внутриутробного развития, определяются участки с нарушением ориентации мышечных волокон, явлениями фрагментации и внутриклеточного миоцитолиза [25]. В-третьих, у детей до трехлетнего возраста компоненты сосудистой стенки находятся в состоянии созревания, полностью формируясь приблизительно к 12 годам, когда возрастает количество мышечных клеток в сосудах, хорошо выраженными становятся эластиче¬ские мембраны [14]. В-четвертых, мезенхимальные стволовые клетки локализуются только в капиллярах миокарда, а не в коронарных артериолах или посткапиллярных венулах (по данным прямого наблюдения при трансплантации сердца) [40, 41]. В то же время на миграцию мезенхимальных стволовых клеток оказывают воздействие собственно гемодинамические силы, направленные на стенки сосудов (напряжение сдвига и циклическая механическая нагрузка). Установлено, что циклическое механическое растяжение и напряжение сдвига (приблизительно 0,2 Па) способствуют миграции мезенхимальных стволовых клеток, но более высокие значения напряжения сдвига (>2 Па) существенно ингибирует миграцию [41]. Таким образом, воздействие совокупности неблагоприятных факторов (патологии сердца) может приводить к истощению регенеративного потенциала эндогенных стволовых клеток сердца у детей и к изменениям эхокардиографических параметров ЛЖ [42].

По данным дискриминантного анализа, проведенного в настоящем исследовании, информативными критериями, подтверждающими влияние фактора гипоксии на механику ЛЖ у детей, рожденных с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, являются критерии «оценка по шкале Апгар на 5-й минуте», «применение ИВЛ», «проведение куросурфтерапии в неонатальный период», «количество абортов у матери ребенка» (см. табл. 1, рис. 1). На особый характер процессов на тканевом уровне в детском сердце с учетом расчетов с применением дискриминантного анализа, по нашему мнению, могут указывать направление вращения на уровне базальных, апикальных сегментов, скручивание и показатели деформации ЛЖ (см. табл. 1–5), что не только не противоречит, но и в известной степени подтверждает теоретические постулаты, изложенные в современных научных исследованиях [31–42].

Дети с массой тела при рождении менее тысячи грамм переживают более поздний рост в возрасте до 14 лет (later catch-up growth), чаще всего догоняют сверстников с массой тела при рождении от тысячи грамм и выше и продолжают расти далее, отставая от сверстников [43]. Мальчики и девочки, рожденные с ОНМТ и ЭНМТ, продемонстрировали постепенное увеличение среднего роста с двух лет до подросткового возраста. Однако в зрелом возрасте (23 года), мужчины и женщины, рожденные с ЭНМТ, были ниже, чем их доношенные сверстники [44]. Вес и состав тела у молодых взрослых, родившихся недоношенными с ОНМТ, также отличается от показателей доношенных сверстников: молодые взрослые весят меньше, чем в среднем по популяции [44]. Однако догоняющий вес людей, родившихся недоношенными, как правило, более выражен, чем «догоняющий» рост. В юношеском возрасте добровольцы, рожденные с ЭНМТ и/или ОНМТ, имели более низкие значения длины тела. Показатель же «окружность талии» превышал показатели здоровых доношенных сверстников, что в свою очередь может способствовать созданию более благоприятных ситуаций для реализации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46].

Анализ корреляции параметров вращательной механики с антропометрическими характеристиками (массой и ростом тела при рождении) у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных и недоношенными, и доношенными, показал взаимосвязь апикальной ротации, массы ($r = 0,240$; $p = 0,001$) и роста ($r = 0,229$; $p = 0,0023$) при рождении (рис. 5). Выявленный положительный коэффициент корреляции между параметрами «масса» и «рост» ребенка при рождении и показателем ротации на уровне апикальных сегментов свидетельствует, по нашему мнению, о высокой функциональной эффективности, лучшей спиральной организации миофибрилл, образующих верхушку сердца, более зрелом состоянии тканей сердца (включая апикальные сегменты) у детей, имеющих более высокие антропометрические данные при рождении [47–51]. Данный факт не противоречит заключениям о связи массы тела и веса ткани сердца во время роста с количеством кардиомиоцитов в ЛЖ [52], снижение числа которых может способствовать дисфункции и повышению восприимчивости к заболеваниям сердца, особенно после «догоняющего» роста тела [52]. Так, ранее описана связь уровня пролиферации кардиомиоцитов как со степенью внутриутробной гипоксии плода [53], так и повышением уровня активных форм кислорода при переходе к богатой кислородом среде после родов в условиях недоношенности (механизм обусловлен остановкой пролиферации кардиомиоцитов вследствие окислительного повреждения ДНК [1, 54]).

По результатам проведенного нами дискриминантного анализа (см. табл. 1–4) показатели «ротация на уровне апикальных и базальных сегментов», «скручивание ЛЖ» также признаны информативными критериями при разделении подмножеств точек, имеющих различную степень сродства в многомерном пространстве признаков, но достоверно различающихся между собой и идентифи-

цируемых с анализируемыми клиническими и инструментальными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании.

Пониманию полученных в представленной работе данных по физиологии контрактильно-ротационных механизмов (left ventricular rotational physiology, twist, torsional mechanics) [5, 12, 13] у детей, рожденных недоношенными, в постнатальный период, бесспорно, способствуют данные о возрастных изменениях морфологии детского сердца [14]. Рост сердца ребенка после рождения происходит неравномерно: быстрее всего растет сердце в длину, что приводит к изменению его пропорций, масса желудочков нарастает в большей степени, нежели масса предсердий [55]. Постнатальное развитие детского сердца представлено последовательными фазами, каждая из которых характеризуется собственными правилами развития и формирования структур органа. В период новорожденности, грудного возраста и раннего детства масса сердца нарастает более чем на 100%, длина сердца увеличивается на 46%, ширина – на 45% [14].

Проведенный дискриминантный анализ позволяет установить, что глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении (GLS), деформация эпикардиального слоя по окружности на уровне папиллярных мышц (GCSepiPM) являются информативными показателями при разделении подмножеств точек в многомерном пространстве признаков, имеющих различную степень сродства, но достоверно различающихся между собой и идентифицируемых с анализируемыми клиническими и инструментальными показателями конкретных детей, принявших участие в исследовании (см. табл. 1–5).

Перечень критериев, полученных в результате дискриминантного анализа, подтверждает факты изменений контрактильности ЛЖ и объясняет закономерности их формирования у детей в процессе постнатального роста и развития в условиях преждевременных родов в анамнезе. Полученные при проведении дискриминантного анализа результаты расчетов согласуются с данными литературы, поскольку в сердцах перенесших хроническую внутриутробную гипоксию детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, обнаружены признаки гипертрофии миокарда [22, 56], нарушения микроциркуляции, очаговая деструкция крист митохондрий [22, 23], повреждения митохондриальной ДНК [1], лизис миофибрилл, незавершенная дифференцировка кардиомиоцитов, увеличение экспрессии TGF-β1, снижение экспрессии тропонина Т и изменения протеинов экстрацеллюлярного матрикса [22]. Стресс, связанный с недоношенностью и гипероксией, может вызвать не только гипертрофию кардиомиоцитов, но и повышенное отложение коллагена, ремоделирование ЛЖ, нарушение систолической функции [1].

Важную роль в процессах постнатального роста и развития детского организма играет характер вскармливания ребенка до года. Результаты современных исследований свидетельствуют о сложном составе грудного молока кормящей женщины, включающем не только питательные компоненты, факторы роста, но и клетки (иммунные и стволовые, последние локализуются в протоках молочных желез) [57–61]. Специфическая роль грудного молока, связанная со стволовыми клетками, интенсивно анализируется в настоящее время, как и собственно факт открытия стволовых клеток, предполагающий их существенную потенциальную пользу для развития ребенка [62–67]. Стволовые клетки грудного молока человека обладают высокой пластичностью, проявляя способность генерировать различные клетки, дифференцируясь in vitro в адипоциты, хондроциты, остеоциты, олигодендроциты, нейроны, гепатоциты, β-клетки поджелудочной железы и кардиомиоциты [63–65]. Стволовые клетки грудного молока человека демонстрируют паракринные эффекты, выделяя внеклеточные везикулы (экзосомы) [64, 65], стимулируют образование кардиосфер, клетки которых начинают экспрессировать тропонин Т после четырех недель культивирования [65]. Установлены различия грудного молока кормящих женщин, родивших недоношенных и доношенных детей. Так, способность к колониеобразованию стволовых/прогениторных клеток грудного молока у матерей, родивших недоношенных детей, была выше, чем у женщин, родивших доношенных детей, что, вероятно, связано с реализацией компенсаторных механизмов, направленных на улучшение развития тканей и формирования органов недоношенных детей [57, 58]. Естественное вскармливание детей, рожденных недоношенными (средний гестационный возраст при рождении 27 (26–28) недель, средний вес при рождении 960 (800–1 138) г), улучшало показатели работы сердца в возрасте одного года. Данный факт позволяет считать влияние грудного молока матери на фенотип и механику детского сердца в значительной степени положительным [68].

В проведенном нами исследовании при выполнении дискриминантного анализа роль грудного молока в процессах постнатального онтогенеза детского сердца также установлена и подтверждена посредством выделения фактора «вскармливание в течение первого года жизни» как информативного критерия для идентификации в многомерном пространстве признаков клинических подгрупп (детей, рожденных доношенными и недоношенными с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ) (см. табл. 1–5).

Таким образом, анализ полученных математических результатов собственных исследований, интерпретированных через призму данных совре-

менной литературы по вопросам постнатального онтогенеза и механики детского сердца в условиях недоношенности, позволяет наилучшим способом классифицировать клинические группы, детализировать роль каждого выделенного информативного критерия и предложить теоретическое положение о эволюционной целесообразности существования у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными, различных сценариев становления морфофункциональных параметров, контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ – важнейшей составляющей процесса постнатального онтогенеза сердечно-сосудистой системы в детском возрасте.

Заключение

Эволюционно целесообразной отличительной особенностью постнатального онтогенеза сердца у детей от одного года до пяти лет, рожденных доношенными и недоношенными с НМТ, ОНМТ и ЭНМТ, является одновременное существование различных сценариев формирования морфологических и функциональных характеристик (контрактильно-ротационных механизмов) ЛЖ. Процесс постнатального онтогенеза ЛЖ у детей от одного года до пяти лет, рожденных недоношенными с НМТ, и сверстников, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, характеризуется отличными закономерностями (неидентичен).

Конфликт интересов

Е.Н. Павлюкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Колосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Поддубный заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Неклюдова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Карпов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».

Информация об авторах

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

Колосова Марина Владимировна, доктор медицинский наук профессор кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Поддубный Василий Васильевич, доктор технических наук профессор кафедры прикладной информатики федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3142-9454

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

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

Author Information Form

Pavlyukova Elena N., PhD, Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3081-9477

Kolosova Marina V., PhD, Professor at the Department of Pediatric Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5550-5925

Poddubny Vasily V., PhD, Professor, Department of Applied Informatics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “National Research Tomsk State University”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3142-9454

Neklyudova Galina V., Postgraduate Student, Research Institute of Cardiology – Branch of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7556-9379

Karpov Rostislav S., Academician of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Head of Science, Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7011-4316

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

KMV – 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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bavineni M., Wassenaar T. M., Agnihotri K., Ussery D. W., Lüscher T. F., Mehta J. L. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. European Heart Journal. 2019;40(14):1107-1112. doi: 10.1093 / eurheartj / ehz025.

2. Burchert H., Lewandowski A. J. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy?. Current Teatment Options in Cardiovascular Medicine. 2019;21(2): 8. doi.org/10.1007/s11936-019-0712-9.

3. Goss K. N., Haraldsdottir K., Beshish A. G., Barton G. P., Watson A. M., Palta M., Eldridge M. W. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. JAMA Cardiology. 2020; 5(8): 910-919. doi:10.1001/jamacardio.2020.1511.

4. Mohlkert L. A., Hallberg J., Broberg O., Hellström M., Halvorsen C. P., Sjöberg G., Norman M. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. Pediatric Research. 2017; 81(2): 299. doi.org/10.1038/pr.2016.212.

5. Patey O., Carvalho J. S., Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020; 55(2);233-241. doi: 10.1002/uog.20261

6. Crump C., Sundquist K., Sundquist J., Winkleby M. A. Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. Obstetrical & Gynecological Survey. 2012; 67(1):12-13. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182439e45.

7. Wang S. F., Shu L., Sheng J., Mu M., Wang S., Tao X. Y., Tao F. B. Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. Journal of Developmental Origins Of Health And Disease. 2014: 5(6); 408-419. doi.org/10.1017/S2040174414000440.

8. Risnes K. R., Vatten L. J., Baker J. L., Jameson K., Sovio U., Kajantie E., Sundh V. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Epidemiology. 2011; 40(3):647-661. doi.org/10.1093/ije/dyq267.

9. Zöller B., Sundquist J., Sundquist K., Crump C. Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. BMJ Open. 2015; 5(6): e007308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007308.

10. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm - the Helsinki Birth Cohort Study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2015; 29:515–519. doi.org/10.1111/ppe.12219.

11. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J. F., Bonamy A. K. E. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. Journal of the American College of Cardiology. 2017; 69(21):2634-2642. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.572.

12. El-Khuffash A., McNamara P. J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. Clinics in Perinatology. 2017; 44 (2):377-393. doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001.

13. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howell K., Younoszai A. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. Circulation. 2006;113: 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.

14. Кузьменко Ю.Ю., Маликов А.В. Некоторые аспекты морфологических особенностей сердечно-сосудистой системы до и после рождения. Вісник Проблем Біології і Медицини. 2018;1 (143):17-43. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-17-23.

15. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Механика левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2020; 3:74-90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90.

16. Sengupta P. P., Tajik A. J., Chandrasekaran K., Khandheria B. K. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. JACC: Cardiovascular Imaging. 2008; 1(3):366-376. doi:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.

17. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2015; 16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.

18. Тюрин В.В., Щеглов С.Н. Дискриминантный анализ в биологии. Краснодар: Кубанский гос. ун-т; 2015. 126 с.

19. Немирко, А. П., Манило Л. А., Калиниченко А. Н. Математический анализ биомедицинских сигналов и данных. Москва: Физматлит; 2017. 248 с.

20. Huberty C.J., Olejnik S. Applied MANOVA and Discriminant Analysis. 2nd Edition. New Jersey:Wiley & Sons; 2006. 528 P.

21. Mohlkert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P., Norman M. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year old survivors of periviable births. Journal of the American Heart Association.

2018; 7(2): e007742. doi:10.1161/JAHA.117.007742.

22. Кулида Л.В., Марченко М.В., Перетятко Л.П. Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорождённых 22-27 недель гестации. Архив Патологии. 2021; 83(4):29. doi: 10.17116/patol20218304129.

23. Кулида Л.В., Проценко Е.В., Сарыева О.П. Морфологическая характеристика миокарда глубоконедоношенных новорождённых, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Современные проблемы науки и образования. 2023; 1. doi:10.17513/spno.32408.

24. Шнитков А. М., Конкина Е. А., Шниткова Е. В. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности. ВНМТ. 2013;4:15.

25. Марковский В.Д., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н. Патоморфология сердца плодов и новорожденных при различных вариантах задержки внутриутробного развития. Перинатология и педиатрия. 2012; 2:75–77.

26. Садыкова З. Р., Лутфулли И. Я., Сафина А. И. Риск сердечно-сосудистых заболеваний у людей с низкой массой тела при рождении (обзорная статья). Достижения Вузовской Науки. 2013;5.

27. Заднипряный И. В., Третьякова О. С., Сатаева Т. П. Перинатальная гипоксия как индуктор апоптоза кардиомиоцитов у новорожденных. СМБ. 2014;1:43.

28. Jiang B., Godfrey K. M., Martyn C. N., Gale C. R. Birth weight and cardiac structure in children. Pediatrics. 2006; 117(2): e257-e261. doi: 10.1542/peds.2005-1325.

29. Bubb K. J., Cock M. L., Black M. J., Dodic M., Boon W. M., Parkington H. C., Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. The Journal of Physiology. 2007; 578(3): 871-881. doi:10.1113/jphysiol.2006.121160.

30. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ. 2001;307:1519-24. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.

31. Mehanna R. A., Essawy M. M., Barkat M. A., Awaad A. K., Thabet E. H., Hamed H. A., Mourad G. M. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. World Journal of Stem Cells. 2022; 14(1):1. doi: 10.4252/wao.v14.i1.1.

32. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. Journal of Cellular Physiology. 2022; 237(1): 239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.

33. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C., Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. Theoretical and Computational Fluid Dynamics. 2016; 1-48. doi: 10.1007/s00162-015-0349-6.

34. Leri A., Rota M., Hosoda T., Goichberg P., Anversa P. Cardiac stem cell niches. Stem cell Research. 2014; 13(3): 631-646. doi: 10.1016/j.scr.2014.09.001.

35. Urbanek K., Cesselli D., Rota M., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Anversa P. Stem cell niches in the adult mouse heart. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(24):9226-9231. doi: 10.1073/pnas.0600635103.

36. Vukusic K., Sandstedt M., Jonsson M., Jansson M., Oldfors A., Jeppsson A., Sandstedt J. The Atrioventricular Junction: A Potential Niche Region for Progenitor Cells in the Adult Human Heart. Stem Cells and Development. 2019; 28(16): 1078. doi: 10.1089/scd.2019.0075.

37. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). 2016; 5(2): e050204. doi: 10.7363/050204.

38. Sanada F., Kim J., Czarna A., Chan N. Y. K., Signore S., Ogórek B., Sorrentino A. C-kit-Positive Cardiac Stem Cells Nested in Hypoxic Niches are Activated by Ste Cell Factor Reversing the Aging Myopathy. Circulation Research. 2014; 114(1): 41. doi: 10/29/CIRCRESAHA.114.302500.DC1.html.

39. Nussbaum C., Haberer A., Tiefenthaller A., Januszewska K., Chappell D., Brettner F., Genzel-Boroviczény O. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015; 150(6): 1474-1481. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.

40. Tuche F., Menger M. D., Körbel C., Nickels R. M., Bouskela E., Schramm R. Progenitor cell homing in the postischemic myocardium: just an unmotivated pitstop in the microcirculation?. Microcirculation. 2012; 19(8): 739-748. doi:10.1111/j.1549-8719.2012.00212.x.

41. Szydlak R. Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells. World Journal of Stem Cells. 2021; 13(6): 619. doi: 10.4252/wao.v13.i6.619.

42. Traister A., Patel R., Huang A., Patel S., Plakhotnik J., Lee J. E., Coles J. Cardiac regenerative capacity is age-and disease-dependent in childhood heart disease. PloS One. 2018; 13(7): e0200342. doi: 10.1371/journal.pone.0200342.

43. Ford G. W., Doyle L. W., Davis N. M., Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2000;154(8):778-784. https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics

44. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Paneth N., Pinelli J., Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. Pediatric Research. 2006; 60(6):751. doi: 10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e.

45. Euser A.M., Finken M.J., Keijzer-Veen M.G., Hille E.T., Wit J.M., Dekker F.W. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. Am J Clin Nutr. 2005; 81:480–487. doi:10.1093/ajcn.81.2.480.

46. Euser A. M., De Wit C. C., Finken M. J. J., Rijken M., Wit J. M. Growth of preterm born children. Hormone Research in Paediatrics. 2008; 70(6): 319-328. doi:10.1159/000161862.

47. Спирина Г. А. Морфология сердца и лёгких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека. Фундам. Исслед. 2007;12: 173–174.

48. Mekkaoui C., Porayette P., Jackowski M. P., Kostis W. J., Dai G., Sanders S., Sosnovik D. E. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. PloS One. 2013; 8(8): e7279. doi.org/10.1371/journal.pone.0072795.

49. Sosnovik D. E., Geva T. Imaging the microstructure of the human fetal heart: An intriguing glimpse into our embryonic cardiac blueprint. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (10): e008298. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008298.

50. Sanchez-Quintana D., Garcia-Martinez V., Climent V. Morphological changes in the normal pattern of ventricular myoarchitecture in the developing human heart. The anatomical Record. 1995; 243:483-495. doi: 10.1002/ar.1092430411.

51. Pervolaraki E., Dachtler J., Anderson R. A., Holden A. V. Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. Scientific Reports. 2017; 7(1): 12272. doi: 10.1038/s41598-017-11129-9.

52. Stacy V., De Matteo R., Brew N., Sozo F., Probyn M. E., Harding R., Black M. J. The influence of naturally occurring differences in birthweight on ventricular cardiomyocyte number in sheep. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2009; 292(1): 29-37. doi: 10.1002/ar.20789.

53. Paradis A. N., Gay M. S., Wilson C. G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PloS One. 2015;10(2): e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600.

54. Puente B. N., Kimura W., Muralidhar S. A., Moon J., Amatruda J. F., Phelps K. L., Santos, C. X. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. Cell. 2014; 157(3): 565-579.

doi: 10.1016/j.cell.2014.03.032.

55. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней.-3-е изд.доп. и перераб. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2009. 1000с.

56. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. Pediatric Research. 2019; 85(6): 807-815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0.

57. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. Journal of Human Lactation. 2019. doi:10.1177/0890334419838986.

58. Tirkani A.N., Arjmand M.H., Jalili-Nik M., Alamdari D.H., Farhat A.S. Comparison of Colony-forming Efficiency between Breast Milk Stem/progenitor Cells of Mothers with Preterm and Full-term Delivery. Iranian Journal of Neonatology. 2019; 10(3). doi:10.22038/ijn.2019.32358.1452.

59. Tripathy S., Singh S., Das S. K. Potential of breastmilk in stem cell research. Cell and Tissue Bankin. 2019; 20(4):467-488. doi: 10.1007/s10561-019-09791-6.

60. Bardanzellu F., Peroni D. G., Fanos V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. Current Nutrition Reports. 2020; 1-13 doi: 10.1007/s13668-020-00303-7.

61. Yahaya T., Sifau M. Role of bioactive molecules and maternal immune cells in breast-milk in type 2 diabetes mellitus risk reduction. Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal. 2019; 12(2): 69-79. doi: 10.3329/bsmmuj.v12i2.41683.

62. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. A. Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients. 2019; 12 (1):14 doi: 10.3390/nu12010014.

63. Chaubey S., Bhandari V. Stem cells in neonatal diseases: An overview. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2022; 101325. doi.org/10.1016/j.siny.2022.101325.

64. Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста. Сибирский Медицинский Журнал. 2021;2:30-35. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35.

65. Pacheco C. M. R., Ferreira P. E., Saçaki C. S., Tannous L. A., Zotarelli-Filho I. J., Guarita-Souza L. C., de Carvalho K. A. T. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. World Journal of Stem Cells. 2019; 11(11): 1005. doi: 10.4252/wao.v11.i11.1005.

66. Valverde-Villegas J. M., Durand M., Bedin A. S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuaillon E., Molès J. P. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45-and CD45+/high populations in early human milk. Journal of Human Lactation. 2020; 36(2):303-309. doi: 10.1177/0890334419885315.

67. Keller T., Wengenroth L., Smorra D., Probst K., Kurian L., Kribs A., Brachvogel B. Novel DRAQ5™/SYTOX® Blue Based Flow Cytometric Strategy to Identify and Characterize Stem Cells in Human Breast Milk. Cytometry B Clin Cytom. 2019; 96(6):480-489. doi: 10.1002/cyto.b.21748.

68. El-Khuffash A., Lewandowski A. J., Jain A., Hamvas A., Singh G. K., Levy P. T. Cardiac performance in the first year of age among preterm infants fed maternal breast milk. JAMA Network Open. 2021; 4(8): e2121206-e2121206. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21206.

REFERENCES

1. Bavineni M., Wassenaar T. M., Agnihotri K., Ussery D. W., Lüscher T. F., Mehta J. L. Mechanisms linking preterm birth to onset of cardiovascular disease later in adulthood. European Heart Journal. 2019;40(14):1107-1112. doi: 10.1093 / eurheartj / ehz025.

2. Burchert H., Lewandowski A. J. Preterm birth is a novel, independent risk factor for altered cardiac remodeling and early heart failure: is it time for a new cardiomyopathy?. Current Teatment Options in Cardiovascular Medicine. 2019;21(2): 8. doi.org/10.1007/s11936-019-0712-9.

3. Goss K. N., Haraldsdottir K., Beshish A. G., Barton G. P., Watson A. M., Palta M., Eldridge M. W. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. JAMA Cardiology. 2020; 5(8): 910-919. doi:10.1001/jamacardio.2020.1511.

4. Mohlkert L. A., Hallberg J., Broberg O., Hellström M., Halvorsen C. P., Sjöberg G., Norman M. Preterm arteries in childhood: dimensions, intima-media thickness, and elasticity of the aorta, coronaries, and carotids in 6-y-old children born extremely preterm. Pediatric Research. 2017; 81(2): 299. doi.org/10.1038/pr.2016.212.

5. Patey O., Carvalho J. S., Thilaganathan B. Left ventricular torsional mechanics in term fetuses and neonates. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2020; 55(2);233-241. doi: 10.1002/uog.20261

6. Crump C., Sundquist K., Sundquist J., Winkleby M. A. Gestational Age at Birth and Mortality in Young Adulthood. Obstetrical & Gynecological Survey. 2012; 67(1):12-13. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182439e45.

7. Wang S. F., Shu L., Sheng J., Mu M., Wang S., Tao X. Y., Tao F. B. Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. Journal of Developmental Origins Of Health And Disease. 2014: 5(6); 408-419. doi.org/10.1017/S2040174414000440.

8. Risnes K. R., Vatten L. J., Baker J. L., Jameson K., Sovio U., Kajantie E., Sundh V. Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Epidemiology. 2011; 40(3):647-661. doi.org/10.1093/ije/dyq267.

9. Zöller B., Sundquist J., Sundquist K., Crump C. Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. BMJ Open. 2015; 5(6): e007308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007308.

10. Kajantie E., Osmond C., Eriksson J.G. Coronary heart disease and stroke in adults born preterm - the Helsinki Birth Cohort Study. Paediatr Perinat Epidemiol. 2015; 29:515–519. doi.org/10.1111/ppe.12219.

11. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J. F., Bonamy A. K. E. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. Journal of the American College of Cardiology. 2017; 69(21):2634-2642. doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.572.

12. El-Khuffash A., McNamara P. J. Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. Clinics in Perinatology. 2017; 44 (2):377-393. doi.org/10.1016/j.clp.2017.02.001.

13. Notomi Y., Srinath G., Shiota T., Martin-Miklovic M. G., Beachler L., Howell K., Younoszai A. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics. Circulation. 2006;113: 2534-2541. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537639.

14. Kuzmenko Yu.Yu., Malikov A.V. Some aspects of the morphological features of the cardiovascular system before and after birth. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2018;1(143):17-43. doi: 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-17-23 (In Russian)

15. Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. The mechanics of the left ventricle in children aged one to five years, born with very low and extremely low birth weight. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2020; 3:74-90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90 (In Russian)

16. Sengupta P. P., Tajik A. J., Chandrasekaran K., Khandheria B. K. Twist mechanics of the left ventricle:

principles and application. JACC: Cardiovascular Imaging. 2008; 1(3):366-376. doi:10.1016/j.jcmg.2008.02.006.

17. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Voigt J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2015; 16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014.

18. Tyurin V.V., Shcheglov S.N. Discriminant analysis in biology. Krasnodar: Kuban state. un-t; 2015.(In Russian)

19. Nemirko A. P., Manilo L. A., Kalinichenko A. N. Mathematical analysis of biomedical signals and data. Moscow: Fizmatlit; 2017.(In Russian)

20. Huberty C.J., Olejnik S. Applied MANOVA and Discriminant Analysis. 2nd Edition. New Jersey:Wiley & Sons; 2006. 528 P.

21. Mohlkert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P., Norman M. The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year old survivors of periviable births. Journal of the American Heart Association. 2018; 7(2): e007742. doi:10.1161/JAHA.117.007742.

22. Kulida L.V., Marchenko M.V., Peretyatko L.P. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22-27 weeks of gestation. Archive of Pathology. 2021; 83(4):29. doi: 10.17116/patol20218304129 (In Russian).

23. Kulida L.V., Protsenko E.V., Sarycheva O.P. Morphological characteristics of the myocardium of deeply premature newborns developing under conditions of chronic intrauterine hypoxia. Modern problems of science and education. 2023; 1. doi:10.17513/spno.32408 (In Russian)

24. Shnitkov A. M., Konkina E. A., Shnitkova E. V. Structural and functional features of the cardiovascular system of fetuses and newborns in chronic placental insufficiency. VNMT. 2013;4:15 (In Russian)

25. Markovsky V.D., Miroshnichenko M.S., Pliten O.N. Pathomorphology of the heart of fetuses and newborns with different variants of intrauterine growth retardation. Perinatology and pediatrics. 2012; 2:75–77 (In Russian)

26. Sadykova Z. R., Lutfulli I. Ya., Safina A. I. Risk of cardiovascular diseases in people with low birth weight (review article). Achievements of High School Science. 2013;5 (In Russian)

27. Zadnipryany I. V., Tretyakova O. S., Sataeva T. P. Perinatal hypoxia as an inducer of cardiomyocyte apoptosis in newborns. SMB. 2014; 1:43 (In Russian)

28. Jiang B., Godfrey K. M., Martyn C. N., Gale C. R. Birth weight and cardiac structure in children. Pediatrics. 2006; 117(2): e257-e261. doi: 10.1542/peds.2005-1325.

29. Bubb K. J., Cock M. L., Black M. J., Dodic M., Boon W. M., Parkington H. C., Tare M. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. The Journal of Physiology. 2007; 578(3): 871-881. doi:10.1113/jphysiol.2006.121160.

30. Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. BMJ. 2001;307:1519-24. doi: 10.1136/bmj.322.7292.949.

31. Mehanna R. A., Essawy M. M., Barkat M. A., Awaad A. K., Thabet E. H., Hamed H. A., Mourad G. M. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. World Journal of Stem Cells. 2022; 14(1):1. doi: 10.4252/wao.v14.i1.1.

32. Mannino G., Russo C., Maugeri G., Musumeci G., Vicario N., Tibullo D., Lo Furno D. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. Journal of Cellular Physiology. 2022; 237(1): 239-257. doi: 10.1002/jcp.30562.

33. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C., Mittal R. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. Theoretical and Computational Fluid Dynamics. 2016; 1-48. doi: 10.1007/s00162-015-0349-6.

34. Leri A., Rota M., Hosoda T., Goichberg P., Anversa P. Cardiac stem cell niches. Stem cell Research. 2014; 13(3): 631-646. doi: 10.1016/j.scr.2014.09.001.

35. Urbanek K., Cesselli D., Rota M., Nascimbene A., De Angelis A., Hosoda T., Anversa P. Stem cell niches in the adult mouse heart. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(24):9226-9231. doi: 10.1073/pnas.0600635103.

36. Vukusic K., Sandstedt M., Jonsson M., Jansson M., Oldfors A., Jeppsson A., Sandstedt J. The Atrioventricular Junction: A Potential Niche Region for Progenitor Cells in the Adult Human Heart. Stem Cells and Development. 2019; 28(16): 1078. doi: 10.1089/scd.2019.0075.

37. Faa A., Podda E., Fanos V. Stem cell markers in the heart of the human newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). 2016; 5(2): e050204. doi: 10.7363/050204.

38. Sanada F., Kim J., Czarna A., Chan N. Y. K., Signore S., Ogórek B., Sorrentino A. C-kit-Positive Cardiac Stem Cells Nested in Hypoxic Niches are Activated by Ste Cell Factor Reversing the Aging Myopathy. Circulation Research. 2014; 114(1): 41. doi: 10/29/CIRCRESAHA.114.302500.DC1.html.

39. Nussbaum C., Haberer A., Tiefenthaller A., Januszewska K., Chappell D., Brettner F., Genzel-Boroviczény O. Perturbation of the microvascular glycocalyx and perfusion in infants after cardiopulmonary bypass. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2015; 150(6): 1474-1481. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.08.050.

40. Tuche F., Menger M. D., Körbel C., Nickels R. M., Bouskela E., Schramm R. Progenitor cell homing in the postischemic myocardium: just an unmotivated pitstop in the microcirculation?. Microcirculation. 2012; 19(8): 739-748. doi:10.1111/j.1549-8719.2012.00212.x.

41. Szydlak R. Biological, chemical and mechanical factors regulating migration and homing of mesenchymal stem cells. World Journal of Stem Cells. 2021; 13(6): 619. doi: 10.4252/wao.v13.i6.619.

42. Traister A., Patel R., Huang A., Patel S., Plakhotnik J., Lee J. E., Coles J. Cardiac regenerative capacity is age-and disease-dependent in childhood heart disease. PloS One. 2018; 13(7): e0200342. doi: 10.1371/journal.pone.0200342.

43. Ford G. W., Doyle L. W., Davis N. M., Callanan C. Very low birth weight and growth into adolescence. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2000;154(8):778-784. https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics

44. Saigal S., Stoskopf B., Streiner D., Paneth N., Pinelli J., Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. Pediatric Research. 2006; 60(6):751. doi: 10.1203/01.pdr.0000246201.93662.8e.

45. Euser A.M., Finken M.J., Keijzer-Veen M.G., Hille E.T., Wit J.M., Dekker F.W. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. Am J Clin Nutr. 2005; 81:480–487. doi:10.1093/ajcn.81.2.480.

46. Euser A. M., De Wit C. C., Finken M. J. J., Rijken M., Wit J. M. Growth of preterm born children. Hormone Research in Paediatrics. 2008; 70(6): 319-328. doi:10.1159/000161862.

47. Spirina G. A. Morphology of the heart and lungs of human fetuses in research at the Department of Human Anatomy. Fundam. Research. 2007; 12:173-174. ([In Russian).

48. Mekkaoui C., Porayette P., Jackowski M. P., Kostis W. J., Dai G., Sanders S., Sosnovik D. E. Diffusion MRI tractography of the developing human fetal heart. PloS One. 2013; 8(8): e7279. doi.org/10.1371/journal.pone.0072795.

49. Sosnovik D. E., Geva T. Imaging the microstructure of the human fetal heart: An intriguing glimpse into our embryonic cardiac blueprint. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2018; 11 (10): e008298. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008298.

50. Sanchez-Quintana D., Garcia-Martinez V., Climent V. Morphological changes in the normal pattern of ventricular

myoarchitecture in the developing human heart. The anatomical Record. 1995; 243:483-495. doi: 10.1002/ar.1092430411.

51. Pervolaraki E., Dachtler J., Anderson R. A., Holden A. V. Ventricular myocardium development and the role of connexins in the human fetal heart. Scientific Reports. 2017; 7(1): 12272. doi: 10.1038/s41598-017-11129-9.

52. Stacy V., De Matteo R., Brew N., Sozo F., Probyn M. E., Harding R., Black M. J. The influence of naturally occurring differences in birthweight on ventricular cardiomyocyte number in sheep. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2009; 292(1): 29-37. doi: 10.1002/ar.20789.

53. Paradis A. N., Gay M. S., Wilson C. G., Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PloS One. 2015;10(2): e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600.

54. Puente B. N., Kimura W., Muralidhar S. A., Moon J., Amatruda J. F., Phelps K. L., Santos, C. X. The oxygen-rich postnatal environment induces cardiomyocyte cell-cycle arrest through DNA damage response. Cell. 2014; 157(3): 565-579. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.032.

55. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of childhood diseases.-3rd ed. and reworked. St. Petersburg: Foliant Publishing LLC,; 2009. 1000 p. (In Russian)

56. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. Pediatric Research. 2019; 85(6): 807-815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0.

57. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. Journal of Human Lactation. 2019. doi:10.1177/0890334419838986.

58. Tirkani A.N., Arjmand M.H., Jalili-Nik M., Alamdari D.H., Farhat A.S. Comparison of Colony-forming Efficiency between Breast Milk Stem/progenitor Cells of Mothers with Preterm and Full-term Delivery. Iranian Journal of Neonatology. 2019; 10(3). doi:10.22038/ijn.2019.32358.1452.

59. Tripathy S., Singh S., Das S. K. Potential of breastmilk in stem cell research. Cell and Tissue Bankin. 2019; 20(4):467-488. doi: 10.1007/s10561-019-09791-6.

60. Bardanzellu F., Peroni D. G., Fanos V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. Current Nutrition Reports. 2020; 1-13 doi: 10.1007/s13668-020-00303-7.

61. Yahaya T., Sifau M. Role of bioactive molecules and maternal immune cells in breast-milk in type 2 diabetes mellitus risk reduction. Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal. 2019; 12(2): 69-79. doi: 10.3329/bsmmuj.v12i2.41683.

62. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. A. Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients. 2019; 12 (1):14 doi: 10.3390/nu12010014.

63. Chaubey S., Bhandari V. Stem cells in neonatal diseases: An overview. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. 2022; 101325. doi.org/10.1016/j.siny.2022.101325.

64. Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood. Siberian Medical Journal. 2021;2:30-35. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 (In Russian)

65. Pacheco C. M. R., Ferreira P. E., Saçaki C. S., Tannous L. A., Zotarelli-Filho I. J., Guarita-Souza L. C., de Carvalho K. A. T. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. World Journal of Stem Cells. 2019; 11(11): 1005. doi: 10.4252/wao.v11.i11.1005.

66. Valverde-Villegas J. M., Durand M., Bedin A. S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuaillon E., Molès J. P. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45-and CD45+/high populations in early human milk. Journal of Human Lactation. 2020; 36(2):303-309. doi: 10.1177/0890334419885315.

67. Keller T., Wengenroth L., Smorra D., Probst K., Kurian L., Kribs A., Brachvogel B. Novel DRAQ5™/SYTOX® Blue Based Flow Cytometric Strategy to Identify and Characterize Stem Cells in Human Breast Milk. Cytometry B Clin Cytom. 2019; 96(6):480-489. doi: 10.1002/cyto.b.21748.

68. El-Khuffash A., Lewandowski A. J., Jain A., Hamvas A., Singh G. K., Levy P. T. Cardiac performance in the first year of age among preterm infants fed maternal breast milk. JAMA Network Open. 2021; 4(8): e2121206-e2121206. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.21206.

Для цитирования: *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Поддубный В.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Недоношенность и механика детского сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 66-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83*

To cite: *Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Poddubny V.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prematurity and the mechanics of the infant heart. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 66-83. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-66-83*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97

ИНФАРКТ МИОКАРДА 2-ГО ТИПА: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

А.Ю. Корзухин[1], Д.Р. Юлдошев[2], А.А. Трошина[3], Л.Р. Хурамшина[2], В.Н. Гузарик[4], А.Д. Дырнаева[2], Л.Ф. Сафин[2], А.Ф. Нурисламов[2], И.М. Еникеев[2], А.А. Шайжанова[2], А.А. Наталенко[2], М.Н. Нодиров[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, 20/1, Москва, Российская Федерация, 127473; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022

Основные положения

• Диагностика и терапия инфаркта миокарда 2-го типа на сегодняшний день представляют значительные трудности, что обусловлено разнообразием этиологических факторов и клинических проявлений заболевания. Правильная и окончательная идентификация инфаркта миокарда 2-го типа имеет первостепенное значение, поскольку терапия в большинстве случаев значительно отличается от таковой при инфаркте миокарда 1-го типа.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности среди обоих полов в развивающихся странах: на их долю приходится треть всех смертей в мире и почти 50% всех смертей в Европе – более 4 млн ежегодно. В общей структуре смертности в Российской Федерации смерть от сердечно-сосудистых заболеваний составляет почти половину всех случаев. Инфаркт миокарда (ИМ) 2-го типа, развивающийся в результате кислородно-энергетического дисбаланса при отсутствии острого атеротромбоза, стал крайне распространенным клиническим явлением: в настоящее время его выявляют в два раза чаще, чем раньше. Дифференциальная диагностика ИМ 1-го и 2-го типов часто затруднена. Тем не менее правильная и окончательная идентификация ИМ 2-го типа имеет первостепенное значение, поскольку терапия в большинстве случаев значительно отличается от таковой при ИМ 1-го типа. Существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST не включают алгоритм диагностики и лечения ИМ 2-го типа, так как в основном относятся к ИМ 1-го типа. При таком большом количестве неопределенностей в отношении лечения ИМ 2-го типа возникает острая необходимость разработки валидированных рекомендаций по диагностике и лечению данного типа ИМ. В настоящей статье предложен алгоритм диагностики ИМ 2-го типа, разработанный на основании данных современной литературы.

Ключевые слова Инфаркт миокарда • Инфаркт миокарда 2-го типа • Острый коронарный синдром • Диагностика • Коронарная ангиография

Поступила в редакцию: *25.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.05.2023;* ***принята к печати:*** *02.06.2023*

Для корреспонденции: *Артем Юрьевич Корзухин, sagidullin12@bk.ru; адрес: ул. Делегатская, 20/1, Москва, Российская Федерация, 127473*

Corresponding author: *Artem Yu. Korzukhin, sagidullin12@bk.ru; address: 20/1, Delegatskaya St., Moscow, Russian Federation, 127473*

TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES IN MODERN CARDIOLOGY

A.Yu. Korzukhin[1], J.R. Yuldoshev[2], A.A. Troshina[3], L.R. Khuramshina[2], V.N. Guzarik[4], A.D. Dyrnaeva[2], L.F. Safin[2], A.F. Nurislamov[2], I.M. Enikeev[2], A.A. Shayzhanova[2], A.A. Natalenko[2], M.N. Nodirov[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, Russian Federation, 127473; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008; [3] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117997; [4] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

Highlights

• Diagnosis and management of type 2 myocardial infarction present significant challenges nowadays due to variety of its etiological factors and clinical manifestations. The correct and definitive identification of type 2 myocardial infarction is of paramount importance, since the treatment in most cases differs significantly from that of type 1 myocardial infarction.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality among both sexes in developing countries, accounting for a third of all deaths worldwide and almost 50% of all deaths in Europe – more than 4 million annually. Death from cardiovascular diseases accounts for almost half of all cases of mortality in the Russian Federation. Type 2 MI (MI2), defined as MI, developing as a result of an acute imbalance in myocardial oxygen supply and demand without atherothrombosis, has become a very common clinical phenomenon, and it is currently detected twice as often as before. Differential diagnosis between MI1 and MI2 is often difficult. Nevertheless, the correct and definitive identification of MI2 is of paramount importance, since the treatment in most cases differs significantly from that of MI1. The existing clinical guidelines for the management of patients with ACS without STEMI do not affect the algorithm of diagnosis and treatment of MI2, since they mainly relate to MI1. With such a large number of uncertainties regarding the treatment of MI2, there is an urgent need to develop validated recommendations for the diagnosis and treatment of this type of MI. In this article, we propose an algorithm for the diagnosis of MI2, developed on the basis of data from modern literature.

Keywords Myocardial infarction • Type 2 myocardial infarction • Acute coronary syndrome • Diagnosis • Coronary angiography

Received: *25.04.2023;* ***received in revised form:*** *14.05.2023;* ***accepted:*** *02.06.2023*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ – коронарная ангиография
КТА – компьютерная томографическая ангиография
ОКС – острый коронарный синдром
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
сТн – сердечные тропонины

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности среди обоих полов в развивающихся странах: на их долю приходится треть всех смертей в мире и почти 50% всех смертей в Европе – более 4 млн ежегодно [1]. В общей структуре смертности в Российской Федерации (РФ) смерть от сердечно-сосудистых заболеваний составляет почти половину всех случаев [2]. Кроме того, в ближайшем будущем мировое сообщество столкнется с всплеском заболеваемости ССЗ из-за широкой распространен-

ности ожирения и сахарного диабета 2-го типа [3]. Показатели смертности населения РФ от ССЗ стойко сохраняют первое место. В развитых странах стандартизованная смертность от ССЗ в 3–4 раза ниже российских значений [4]. Среди ССЗ ишемическая болезнь сердца (ИБС) провоцирует большинство смертей во всем мире, более чем в два раза превосходя онкологические заболевания [1]. В частности, большинство заболеваний, связанных с ИБС, вторичны по отношению к внезапной сердечной смерти и острому коронарному синдрому (ОКС) [1, 5, 6].

ОКС представляет собой обострение стабильного течения ИБС и проявляется формированием инфаркта миокарда (ИМ). Введение высокочувствительных анализов, включая оценку сердечных тропонинов (сТн), привело к абсолютному (на 4%) и относительному (на 20%) снижению диагностирования нестабильной стенокардии и соответствующему увеличению выявления ИМ, обусловленного острым атеротромбозом, т. е. ИМ 1-го типа (ИМ1) [7, 8]. Кроме того, ИМ 2-го типа (ИМ2), определяемый как ИМ, развивающийся в результате кислородно-энергетического дисбаланса при отсутствии острого атеротромбоза, стал крайне распространенным клиническим явлением: в настоящее время его выявляют в два раза чаще [9, 10].

Однако высокий диагностический потенциал сТн не привел к улучшению результатов, возможно, потому, что врачи по-прежнему некорректно интерпретируют умеренное повышение сТн и допускают ошибки при назначении дальнейшего лечения. Это наблюдение особенно справедливо для ИМ2, поскольку в его основе лежат совершенно другие патологические процессы [11, 12]. Кроме того, менее двух третей пациентов с ИМ2 направляют на консультацию к кардиологу, большинство из них не получают амбулаторного наблюдения после выписки [13].

Из-за сложной этиологии ИМ2 в текущих руководствах по ведению ОКС данная проблема раскрыта в недостаточном объеме [14, 15]. Тем не менее диагностика ИМ2 представляет значительные трудности, на него приходится по меньшей мере 26% всех диагностических ошибок [16]. Кроме того, недавняя вспышка COVID-19 значительно увеличила частоту развития ИМ2 в результате вирусного воздействия на легкие и сосуды [17]. Наконец, заболеваемость ИМ2 уже сопоставима с заболеваемостью ИМ1 и в ближайшем будущем будет расти в геометрической прогрессии ввиду увеличения продолжительности жизни населения [18].

Согласно некоторым обсервационным исследованиям, исходы кажутся хуже, а внутрибольничные осложнения чаще встречаются при ИМ2, чем при ИМ1, при этом показатели кратко- и среднесрочной смертности почти в три раза выше и достигают 13,6 и 23,9% через 30 дней и год соответственно [19, 20].

Определение и патофизиология инфаркта миокарда 2-го типа

Согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда (UDMI – Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction), ИМ2 является следствием дисбаланса между снабжением и потребностью миокарда в кислороде, не связанным с острым коронарным атеротромбозом [21]. Следовательно, ИМ2 может иметь чрезвычайно разнообразную этиологию – от спонтанной диссекции коронарных артерий до анемии, от гипертонического криза до коронарной эмболии, что делает его диагностику крайне сложной. ИМ2 может быть основной причиной, приводящей к клинической картине, например в случае спазма сосудов, но чаще служит эпифеноменом другого заболевания – пневмонии или устойчивой тахиаритмии, патофизиологические эффекты которых определяют либо снижение перфузии/оксигенации миокарда, либо повышенную потребность миокарда в кислороде. Если разница между снабжением и потребностью миокарда в кислороде становится критической, особенно когда оба механизма действуют синергически, возникают ишемия миокарда и некроз кардиомиоцитов. Кроме того, развитие ИМ в значительной степени зависит от величины стрессора, наличия некардиальных сопутствующих заболеваний и структурных нарушений сердца [21].

Из-за изменчивого патогенеза ИМ2 недавно предложена частичная модификация текущего UDMI [22]. В своей статье J.A. de Lemos и соавт. подчеркивают, что некоторые причины ИМ2 вызывают внезапное клинически очевидное несоответствие потребности миокарда в кислороде вследствие острой коронарной окклюзии, подобно коронарному тромбозу. Следовательно, авторы предложили переместить спонтанную диссекцию коронарных артерий, коронарную эмболию и коронарный спазм в категорию ИМ1 и переименовать их в ИМ1 B, C и D соответственно. Пациенты с ИМ2 в дальнейшем будут разделены на основании наличия ИБС, что существенно влияет на последующее ведение и терапию. В таком варианте больше внимания уделено патофизиологии и первоначальному лечению, что тем самым подчеркивает, что все нарушения, вызванные острой коронарной окклюзией, как тромботической, так и иного характера, за исключением расслоения аорты с вовлечением коронарного устья, имеют важные сходства и требуют немедленной реваскуляризации миокарда, когда это возможно.

Эпидемиология инфаркта миокарда 2-го типа

Различный патогенез подразумевает соответствующие эпидемиологические различия между ИМ и ИМ 1-го и 2-го типов. Во-первых, пациенты с ИМ2, как правило, старше, что, вероятно, является резуль-

татом большей восприимчивости пожилых людей к состояниям, которые могут вызвать дисбаланс между поступлением кислорода в миокард и потребностью в нем [23]. Эта связь кажется более выраженной, чем между возрастом и ИБС. Во-вторых, у больных ИМ2 распространенность избыточного веса, дислипидемии и курения – хорошо известных факторов риска ИМ1 – существенно ниже [23, 24]. В соответствии с этим предшествующий ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование чаще встречаются при ИМ1 [23]. Более того, большинство данных указывают на больший процент женщин среди пациентов с ИМ2 [23–25]. Наряду с большей восприимчивостью мужчин к ИМ1 следует помнить, что женщины более подвержены спазму коронарных артерий, дисфункции коронарных микрососудов и спонтанной диссекции коронарных артерий.

У больных ИМ2 чаще наблюдаются сопутствующие заболевания, такие как гипертония, анемия, приобретенные пороки сердца, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, заболевания печени, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания периферических артерий, депрессия, худший функциональный статус и даже более высокий риск по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [23, 24]. Действительно, ИМ2 традиционно ассоциирован с более высокой смертностью, но с более низкой частотой развития основных неблагоприятных кардиальных событий (MACE – Major Adverse Cardiac Events), что предполагает, что летальные исходы в основном обусловлены возрастом пациентов и сопутствующими состояниями [26]. Недавнее обсервационное исследование C.P. McCarthy и соавт., которое включало 37 765 пациентов с ИМ2, показало более низкую госпитальную смертность при ИМ2, по сравнению с ИМ1, после многофакторной корректировки [23]. Также у больных ИМ2 определяются отчетливые изменения в показателях крови, при этом биомаркеры объемной перегрузки, предсердных аритмий и системной инфекции более информативны для диагностики и прогнозирования, чем при ИМ1 [27].

Подъем сегмента ST и другие ишемические изменения электрокардиограммы, а также региональные аномалии движения стенок миокарда значительно реже встречаются при ИМ2, чем при ИМ1 [28]. В целом чем серьезнее изменения по данным электрокардиограммы, тем хуже прогноз [29]. Передняя локализация ИМ1 является наиболее распространенной, в то время как локализация ИМ2 часто не определена [30]. Вероятно, из-за сезонной тенденции респираторных инфекций заболеваемость ИМ2 увеличивается в осенне-зимний период [23]. Частота атипичной стенокардии, одышки и аритмий выше у пациентов с ИМ2 [30]. Из-за часто атипичного течения ИМ2 его распространенность заметно выше у лиц неотобранной выборки, чем в популяции с болью в груди [31]. Таким образом, отличить ИМ2 как от ИМ1, так и от повреждения миокарда – сложная задача даже для опытного клинициста [30, 32].

Эти два типа ИМ также имеют множество общих черт. Прежде всего, ИБС играет ключевую роль как в ИМ1, так и в ИМ2 – субстрат атеротромбоза в первом случае, провоцирующий фактор во втором. В целом ИБС является частой находкой у пациентов с ИМ2, отобранных для коронарной ангиографии (КАГ), и предиктором неблагоприятного прогноза [19, 28, 33, 34]. Несмотря на то что ИБС играет косвенную роль в патогенезе ИМ2, патология может ухудшать перфузию миокарда и вызывать гипоксию при повышенной потребности в кислороде. Так, в вышеупомянутом исследовании C.P. McCarthy и соавт., ССЗ одинаково распространены у пациентов с ИМ 1-го и 2-го типов [22].

Диагностика инфаркта миокарда 2-го типа: терапевтическое значение

Дифференциальная диагностика ИМ 1-го и 2-го типов часто затруднена [26, 29]. Необходимо признать, что в настоящее время во многих случаях ИМ2 обнаруживают прижизненно без данных КАГ (только по косвенным признакам) либо посмертно [35]. Диагностическая ценность КАГ, за исключением случаев выявления тромба, вызывающего нарушение кровотока, при ИМ2 часто низкая. Иногда даже самых современных инструментов для интракоронарной визуализации, в частности оптической когерентной томографии, недостаточно, поскольку разрывы бляшек обычно наблюдаются у бессимптомных пациентов, а также у больных хронической ИБС. Разрыв или эрозия бляшки может представлять собой патологический коррелят ИМ1 или случайную находку, за которой следует заживление и дальнейший рост бляшки [36].

Тем не менее правильная и окончательная идентификация ИМ2 имеет первостепенное значение, поскольку терапия в большинстве случаев значительно отличается от таковой при ИМ1. В случае ИМ1 основная цель терапии заключается в противодействии острому тромбозу (аспирин, ингибиторы $P2Y_{12}$, антикоагулянты и т. д.), уменьшении ишемии миокарда (бета-блокаторы, нитраты и т. д.) и стабилизации атеросклеротических бляшек (статины и т. д.). Однако не существует уникального лечения ИМ2, поскольку эта категория включает в себя разные клинические картины и патологические процессы: было бы бессмысленно лечить постгеморрагическую анемию, спонтанную диссекцию коронарных артерий и фибрилляцию предсердий одним и тем же способом. Единственное возможное лечение ИМ2 включает патогенетическую

терапию сопутствующих состояний с помощью фенотип-специфического подхода [26, 29]. В настоящее время невозможно сформулировать определенные рекомендации из-за минимальных доказательств, полученных в результате наблюдательных и ретроспективных исследований, которые следует интерпретировать только как порождающие гипотезы [12, 37]. Согласно одноцентровому исследованию, использование принципов доказательной медицины в терапии ИМ2 может вдвое снизить смертность, однако эти данные нуждаются в более тщательной проверке [12].

Определение наличия ИБС и ее роли представляется крайне важным для правильного ведения пациентов, однако, по результатам завершенных клинических исследований, реваскуляризация миокарда не приносит клинической пользы пациентам с ИМ2 [38, 39]. C.P. McCarthy и соавт. обнаружили значительно более низкий скорректированный риск госпитальной смертности у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда, однако смертность от всех причин и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или ИМ через 30 дней не отличались [23]. Клиническая и экономическая эффективность раннего проведения КАГ или компьютерной томографической ангиографии (КТА) при ИМ2 в настоящий момент изучается в клиническом исследовании [40].

Существующие клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST не содержат алгоритм диагностики и лечения ИМ2, поскольку в основном относятся к ИМ1. В то время как одни диагностические критерии применимы к обоим заболеваниям – например, использование высокочувствительного сТн в стационаре, другие относятся только к ИМ1 – проведение КАГ в течение 24 ч и прием ингибитора рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов [14]. При таком большом количестве неопределенностей в отношении лечения ИМ2 возникает острая необходимость разработки валидированных рекомендаций по диагностике и лечению данного типа ИМ.

Учитывая небольшое количество исследований, клиницисты должны исключать ИМ2 главным образом путем изучения его потенциальных триггеров. Кроме того, они не должны забывать о неишемическом повреждении миокарда [26, 29, 40].

Возможный алгоритм диагностики инфаркта миокарда 2-го типа

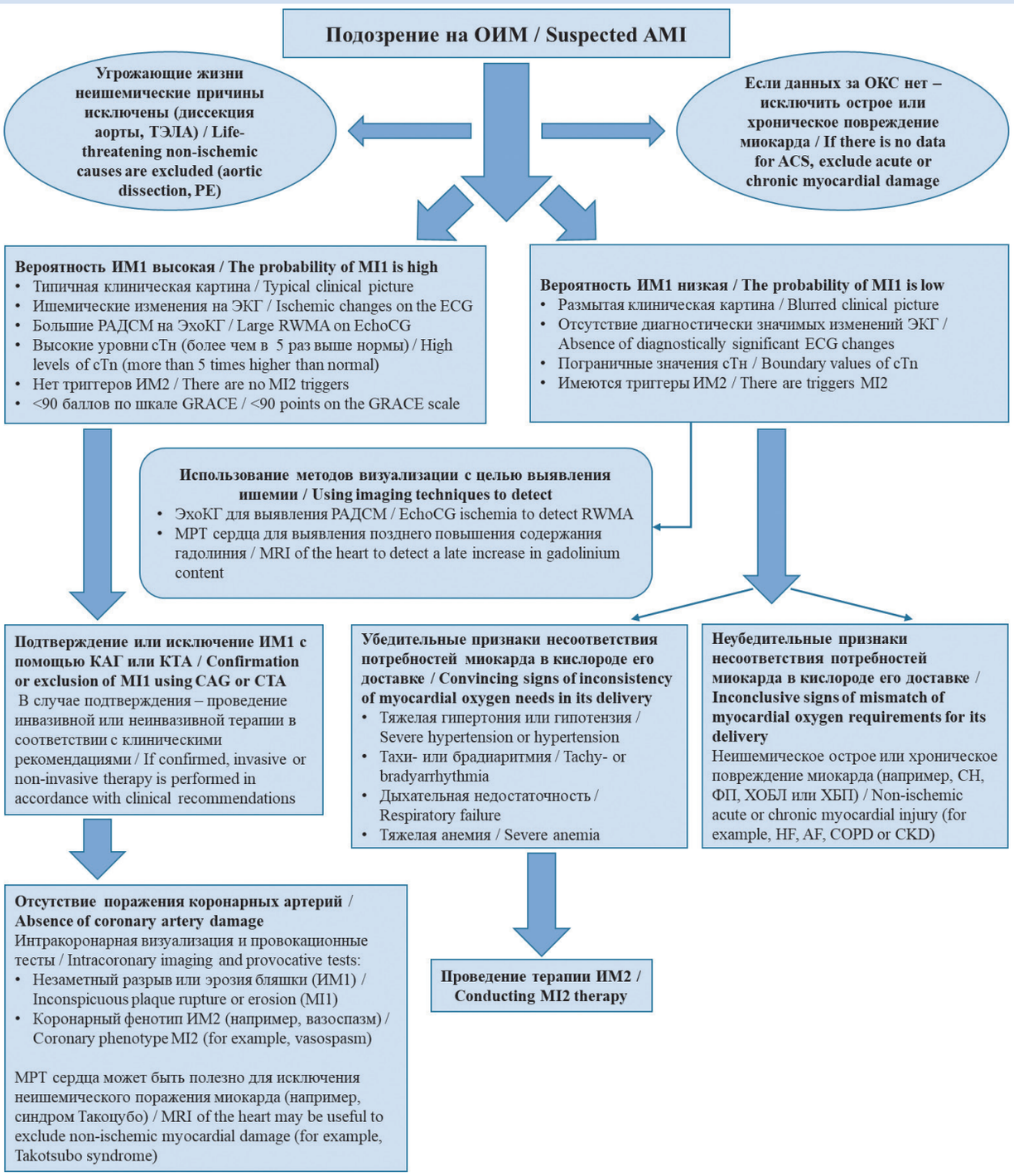
Мы разработали алгоритм систематического анализа клинической картины с использованием пошагового подхода (*рисунок*).

Во-первых, как только пациент поступает в отделение неотложной помощи, необходимо контролировать жизненно важные показатели и выполнять электрокардиограмму. Гипертонический криз или пароксизмальная аритмия сразу наводят на мысль о ИМ2, однако они могут появляться и при ИМ1. Значительное снижение сатурации, например во время обострения хронической обструктивной болезни легких, также может объяснить возникновение ИМ2. Во-вторых, необходимо провести оценку показателей крови. Гемоглобин, лейкоциты, креатинин, С-реактивный белок и газовый анализ артериальной крови могут помочь клиницисту определить наличие анемии, гипоксемии и инфекций. Во всем мире основными причинами ИМ2 являются почечная недостаточность, инфекции, сепсис, гипертония, аритмии, дыхательная недостаточность, анемия и кровотечения, причем по крайней мере одна из этих причин встречается у большей части больных [20, 23, 41]. Вышеуказанные действия позволяют врачам исключить большинство случаев ИМ2 и своевременно начать терапию ИМ1. В противном случае может потребоваться дальнейшая диагностика – например, при тяжелой железодефицитной анемии, вероятно, потребуется фиброгастродуоденоскопия для исключения желудочно-кишечного кровотечения.

Чтобы обеспечить алгоритму большую точность, мы поддерживаем использование оценки риска по шкале GRACE, поскольку существуют значительные различия в этом параметре между ИМ 1-го и 2-го типов [42]. Описано, что средние значения GRACE составляют 110±35 и 150±32 балла при ИМ 1-го и 2-го типов соответственно, таким образом вероятность набора <90 баллов у пациентов с ИМ2 крайне мала, что можно использовать в качестве диагностического критерия [43]. Несмотря на то что оценку риска GRACE принято считать золотым стандартом стратификации риска, аналогичные соображения могут быть применимы к более старой и менее точной шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), которая также специфична для пациентов с ОКС и, вероятно, будет показывать более высокие значения при ИМ2, чем при ИМ1 [44].

Также важно внимательно подходить к оценке сТн как к количественному маркеру некроза миокарда. Совпадение значений сТн между ИМ 1-го и 2-го типов затрудняет дифференциальную диагностику, однако степень его повышения может в некоторой степени помочь врачу [30]. В небольшом японском исследовании повышение сТн более чем в 5 раз до проведения КАГ соответствовало наличию коронарного тромба более чем в 90% случаев [45]. Исключая пациентов с подъемом сегмента ST, которым требуется проведение экстренной КАГ, в рекомендациях ESC (European Society of Cardiology) указано, что больные могут быть выписаны более чем через 3 ч после появления симптомов, если они не испытывают болевого синдрома и имеют нормальные исходные значения сТн, тог-

да как пациенты с умеренным повышением сТн должны проходить последовательные измерения, поскольку тактика терапии напрямую зависит от степени повышения сТн. В частности, лица с выраженным повышением уровня сТн, более чем в 5 раз, должны быть госпитализированы и проходить терапию по алгоритмам ИМ1 [15]. Хотя случаи обширного ИМ2 со значительной потерей мышечной массы существуют, они относительно редки и обычно встречаются у пациентов в критическом состоянии. Гораздо чаще ИМ2 служит вторичным проявлением другого заболевания и характеризу-



Возможный алгоритм диагностики ИМ2

Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; КАГ – коронарная ангиография; КТА – компьютерная томографическая ангиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; РАДСМ – региональные аномалии движения стенок миокарда; СН – сердечная недостаточность; сТн – сердечные тропонины; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЭКГ – электрокардиограмма; ЭхоКГ – эхокардиография.*

Possible algorithm for diagnosing MI2

Note: *ACS – acute coronary syndrome; AF – atrial fibrillation; AMI – acute myocardial infarction; CAG – coronary angiography; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CTA – computed tomographic angiography; cTn – cardiac troponin; ECG – electrocardiogram; EchoCG – echocardiography; HF – heart failure; MI – myocardial infarction; MRI – magnetic resonance imaging; PE – pulmonary embolism; RWMA – regional wall motion abnormality.*

ется незначительным повышением сТн. Следовательно, обнаружение выраженного некроза кардиомиоцитов через несколько часов после появления симптомов потенциально указывает на коронарный тромбоз [26, 29, 46].

В целом мы одобряем применение алгоритмов 0/1 и 0/2 ч, рекомендованных ESC, поскольку они представляют собой быстрые и простые инструменты для стратификации риска, позволяющие оценить вероятность ОКС и улучшить диагностику [15]. Несмотря на то что данный алгоритм предложен для ИМ1, он может быть полезен и при ИМ2, учитывая его корреляцию со степенью некроза кардиомиоцитов. Важными ограничениями указанных алгоритмов служат их неопределенная точность при ИМ2 – из-за менее выраженного повышения уровня сТн по сравнению с ИМ1 – и доступность анализов на сТн, которые в настоящее время нельзя считать само собой разумеющимся [47]. Кроме того, хроническая болезнь почек заметно снижает специфичность диагностического исследования, поскольку умеренное повышение сТн может зависеть от медленного плазменного клиренса, а не от ОКС, особенно в случае хронического повреждения миокарда из-за сопутствующего заболевания сердца. В этом контексте оценка других биомаркеров некроза миокарда, на которые в меньшей степени влияет скорость клубочковой фильтрации, прежде всего креатинкиназы и ее миокардиальной группы, становится ключевой. Таким образом, предлагаемые диагностические инструменты всегда следует интерпретировать в комплексе с подробной клинической оценкой и данными электрокардиограммы в 12 отведениях [14, 15, 48].

Несомненно, самый сложный клинический сценарий характеризуется умеренным повышением сТн в сочетании с атипичными симптомами и/или недиагностическими отклонениями по данным электрокардиограммы. В таких случаях врачам следует сосредоточить усилия на поиске острой ишемии миокарда, главным образом с помощью визуализации [46]. Соответственно, может быть диагностирован либо ИМ2, либо неишемическое повреждение миокарда [26, 29, 46].

В случае если диагноз остается неустановленным в конце предложенного алгоритма (см. рисунок), клинический анамнез и физикальное обследование должны определять дальнейший диагностический поиск совместно с эхокардиографией и магнитно-резонансной томографией сердца, которые выступают полезными инструментами для выявления признаков текущей или перенесенной ишемии миокарда, например региональных аномалий движения стенок миокарда. Однако диагностические показатели неинвазивных исследований лучше в случае ишемии миокарда с региональным распределением, в частности вследствие коронарного спазма, чем при легкой и диффузной ишемии миокарда, например после гипертонического криза [49]. Поэтому, несмотря на ценность эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии сердца для выявления ишемии миокарда, мы понимаем, что они также могут оказаться безрезультатными.

Наличие в анамнезе фибрилляция предсердий, сердечной недостаточности, хронических обструктивной болезни легких или болезни почек, а также визуализированные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка или тяжелой ИБС могут способствовать постановке диагноза ИМ2 или неишемического повреждения миокарда. В последнем случае магнитно-резонансная томография сердца оказывается важной для характеристики тканей и оценки сердечной функции. Кроме того, биомаркеры растяжения стенки миокарда, например мозговой натрийуретический пептид и его N-концевой предшественник, предсердных аритмий, например, среднерегиональный проадреномедуллин, и воспалительной реакции, например копептин и прокальцитонин, могут указывать на этиологию ИМ2/неишемического повреждения миокарда или важные сопутствующие заболевания/осложнения [27].

Как сообщалось выше, установленная ИБС, особенно при поражении нескольких сосудов, повышает риск ИМ2. Таким образом, после стабилизации состояния пациента рекомендуется проводить инвазивную или неинвазивную оценку ишемии. В этом отношении КТА подходит для лиц с низким и средним риском, поскольку его главной сильной стороной является высокая отрицательная прогностическая ценность. Пациентам с высоким риском необходимо проводить КАГ, поскольку у них высокая вероятность ИБС, а также возможные сопутствующие заболевания, например хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность, которые ограничивают точность КТА. С учетом широкой доступности и низкой частоты осложнений, по нашему мнению, КАГ представляет собой золотой стандарт стратификации риска пациентов с ИМ2 и подозрением на сопутствующую ИБС.

Выполнение КАГ требует оценки риска кровотечения, который иногда может превышать ишемический риск в субпопуляциях с ИМ2. Для пациентов с ОКС без подъема сегмента ST предложена шкала оценки риска кровотечения в период госпитализации – CRUSADE [50]. Однако это произошло более десяти лет назад, когда трансбедренный доступ был предпочтительнее трансрадиального, применяемые катетеры имели большие размеры, часто вводились ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, а пероральная антикоагуляция, при необходимости, была сосредоточена на антагонистах витамина К. В 2019 г. предложены критерии The Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) для определения

пациентов с риском крупного кровотечения среди тех, кто направлен на чрескожное коронарное вмешательство [51]. Хотя эти инструменты, возможно, полезны для оценки геморрагического риска, они не полностью отражают современную клиническую практику и в настоящее время имеют ограниченную прогностическую силу при ИМ1. Несмотря на это, оценка риска кровотечения играет фундаментальную роль при ИМ2 как из-за отсутствия коронарного атеротромбоза, так и из-за большей тяжести этих пациентов. Следовательно, использование данных оценочных шкал у больных ИМ2 может обеспечить дополнительную ценность.

Необходимы дальнейшие исследования с целью расширения знаний о ИМ2 и определения объективных диагностических критериев. Также важно проводить рандомизированные проспективные исследования, посвященные вторичной профилактике ИМ2, позволяющие определить, может ли расширенная диагностика в конечном итоге улучшить исходы [11].

Конфликт интересов

А.Ю. Корзухин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Р. Юлдошев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Трошина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Р. Хурамшина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Гузарик заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Дырнаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Ф. Сафин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ф. Нурисламов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.М. Еникеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Шайжанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Наталенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Н. Нодиров заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Корзухин Артём Юрьевич, ассистент кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6871-1624

Юлдошев Джавхар Рафторович, аспирант кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6686-1688

Трошина Александра Александровна, студент федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4945-6418

Хурамшина Ляйсан Рафатовна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3327-808X

Гузарик Виктория Николаевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1164-5464

Дырнаева Алсу Дамировна, ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9087-4558

Author Information Form

Korzukhin Artem Yu., Assistant at the Department of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6871-1624

Yuldoshev Javhar R., Postgraduate student, Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6686-1688

Troshina Alexandra A., Student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4945-6418

Khuramshina Laysan R., Resident at the Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3327-808X

Guzarik Victoria N., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1164-5464

Dyrnaeva Alsu D., Assistant at the Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9087-4558

Сафин Ленар Фанилович, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4628-7943

Нурисламов Айзат Фидаилевич, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2092-947X

Еникеев Ильнур Мугаллимович, ординатор кафедры госпитальной терапии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3802-967X

Шайжанова Альбина Акбулатовна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5185-7480

Наталенко Анна Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1552-2851

Нодиров Маъбудхон Нодирович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8188-4797

Safin Lenar F., Resident at the Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4628-7943

Nurislamov Aizat F., Assistant at the Department of Advanced Therapy No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2092-947X

Enikeev Ilnur M., Resident at the Department of Advanced Therapy No. 1, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3802-967X

Shayzhanova Albina A., Resident at the Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5185-7480

Natalenko Anna A., Resident at the Department of Advanced Therapy No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1552-2851

Nodirov Mamudkhon N., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8188-4797

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

KAYu – 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

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

TAA – contribution to the concept and design of the study, correction of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2019;40(2):189. doi: 10.1093/eurheartj/ehy342.

2. Шарапова О.В., Кича Д.И., Герасимова Л.И., Рукодайный О.В., Фомина Р.В., Евзерихина А.В., Барсукова Е.В. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010-2019 гг.). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):56-68. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68

3. Dötsch-Klerk M., Bruins M.J., Detzel P., Martikainen J., Nergiz-Unal R., Roodenburg A.J.C., Pekcan A.G. Modelling health and economic impact of nutrition interventions: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2022. doi: 10.1038/s41430-022-01199-y.

4. Россия и страны мира - 2016: Статистический сборник Росстат. М;, 2016. 379 с.

5. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine D.A., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Ma J., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G.A., Schroeder E.B., Shah S.H., Thacker E.L., VanWagner L.B., Virani S.S., Voecks J.H., Wang N.Y., Yaffe K., Martin S.S.. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):153-639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.

6. Халиков А.А., Кузнецов К.О., Искужина Л.Р., Халикова Л.В. Судебно-медицинские аспекты внезапной аутопсия-отрицательной сердечной смерти. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(3):59 63. doi:10.17116/sudmed20216403159

7. Šulskutė K., Pilkienė A., Meškėnė E., Kersnauskaitė D., Šerpytis R., Petrulionienė Ž., Šerpytis P. High-Sensitivity Cardiac Troponin Impact on the Differential Diagnosis of Non-ST Segment Elevation Coronary Syndromes-Is It Helping? Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1084. doi: 10.3390/medicina58081084.

8. Khan A., Saleem M.S., Willner K.D., Sullivan L., Yu E., Mahmoud O., Alsaid A., Matsumura M.E.. Association of Chest Pain Protocol-Discordant Discharge With Outcomes Among Emergency Department Patients With Modest Elevations of High-Sensitivity Troponin. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2226809. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26809.

9. Облавацкий Д.В., Болдуева С.А., Соловьева М.В., Винничук С.А., Михайлов Р.Р. Распространенность инфаркта миокарда 2 го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет. Кардиология. 2020;60(6):76–83. doi:10.18087/cardio.2020.6.n896

10. Кинаш В.И., Воробьев А.С., Урванцева И.А., Коваленко Л.В., Кашталап В.В. Спорные вопросы ведения пациентов с инфарктом миокарда второго типа. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(1):78-89. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-78-89

11. Chapman A.R., Adamson P.D., Shah A.S.V., Anand A., StrachanF.E.,FerryA.V.,LeeK.K.,BerryC.,FindlayI.,Cruikshank A., Reid A., Gray A., Collinson P.O., Apple F., McAllister D.A., Maguire D., Fox K.A.A., Vallejos C.A., Keerie C., Weir C.J., Newby D.E., Mills N.L.; High-STEACS Investigators. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2020;141(3):161-171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042960.

12. Kadesjö E., Roos A., Siddiqui A.J., Sartipy U., Holzmann M.J. Treatment With Cardiovascular Medications: Prognosis in Patients With Myocardial Injury. J Am Heart Assoc. 2021;10(1):e017239. doi: 10.1161/JAHA.120.017239.

13. McCarthy C.P., Olshan D.S., Rehman S., Jones-O'Connor M., Murphy S., Cohen J.A., Singh A., Vaduganathan M., Januzzi J.L.Jr., Wasfy J.H. Cardiologist Evaluation of Patients With Type 2 Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021;14(1):e007440. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007440.

14. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449

15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

16. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. Am J Med. 2013;126(9):789-797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029.

17. Lombardi C.M., Carubelli V., Iorio A., Inciardi R.M.,

Bellasi A., Canale C., Camporotondo R., Catagnano F., Dalla Vecchia L.A., Giovinazzo S., Maccagni G., Mapelli M., Margonato D., Monzo L., Nuzzi V., Oriecuia C., Peveri G., Pozzi A., Provenzale G., Sarullo F., Tomasoni D., Ameri P., Gnecchi M., Leonardi S., Merlo M., Agostoni P., Carugo S., Danzi G.B., Guazzi M., La Rovere M.T., Mortara A., Piepoli M., Porto I., Sinagra G., Volterrani M., Specchia C., Metra M., Senni M. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1274-1280. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.

18. Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y., Singh M., Bell M., Lerman A., Rihal C.S., Gersh B.J., Lewis B., Lennon R.J., Jaffe A.S., Gulati R. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. Circulation. 2020;141(6):454-463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

19. White K., Kinarivala M., Scott I. Diagnostic features, management and prognosis of type 2 myocardial infarction compared to type 1 myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(2):e055755. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055755.

20. Smilowitz N.R., Subramanyam P., Gianos E., Reynolds H.R., Shah B., Sedlis S.P. Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2018;29(1):46-52. doi: 10.1097/MCA.0000000000000545.

21. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.

22. de Lemos J.A., Newby L.K., Mills N.L. A Proposal for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2019;140(22):1773-1775. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042157.

23. McCarthy C.P., Kolte D., Kennedy K.F., Vaduganathan M., Wasfy J.H., Januzzi J.L.Jr. Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Type 1 Versus Type 2 Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):848-857. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.034.

24. Gupta S., Vaidya S.R., Arora S., Bahekar A., Devarapally S.R. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(4):348-358. doi: 10.21037/cdt.2017.03.21.

25. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenheimer J.A., Cavender M.A., Stouffer G.A., Kaul P. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. J Am Heart Assoc. 2018;7(7):e008661. doi: 10.1161/JAHA.118.008661.

26. DeFilippis A.P., Chapman A.R., Mills N.L., de Lemos J.A., Arbab-Zadeh A., Newby L.K., Morrow D.A. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. Circulation. 2019;140(20):1661-1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631.

27. Horiuchi Y., Wettersten N., Patel M.P., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G.M., Daniels L.B., Hollander J.E., Apple F.S., Cannon C.M., Nagurney J.T., Schreiber D., deFilippi C., Hogan C., Diercks D.B., Headden G., Limkakeng A.T.Jr., Anand I., Wu A.H.B., Ebmeyer S., Jaffe A.S., Peacock W.F., Maisel A. Biomarkers Enhance Discrimination and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2020;142(16):1532-1544. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046682.

28. Neumann J.T., Sörensen N.A., Rübsamen N., Ojeda F., Renné T., Qaderi V., Teltrop E., Kramer S., Quantius L., Zeller T., Karakas M., Blankenberg S., Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. Eur Heart J. 2017;38(47):3514-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehx457.

29. Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.

30. Sandoval Y., Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. Clin Chem. 2017;63(1):101-107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.

31. Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A., van Kimmenade R.R., Motiwala S.R., Kelly N.P., Mallick A., Gandhi P.U., Ibrahim N.E., Simon M.L., Bhardwaj A., Belcher A.M., Harisiades J.E., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Sr., Januzzi J.L. Jr. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. Circulation. 2017;135(2):116-127. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.

32. Gard A., Lindahl B., Batra G., Hadziosmanovic N., Hjort M., Szummer K.E., Baron T. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. Heart. 2018;104(15):1284-1291. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312409.

33. Lambrecht S., Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O., Hosbond S., Diederichsen A.C.P., Thygesen K., Mickley H. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. Am J Med. 2018;131(5):548-554. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.043.

34. de Lemos J.A., Newby L.K., Mills N.L. A Proposal for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2019;140(22):1773-1775. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042157.

35. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Карпов Ю.А., Мишнев О.Д., Никулина Н.Н., Орехов О.О., Самородская И.В., Соболева Г.Н., Черкасов С.Н., Шахнович Р.М., Шилова А.С., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). Российский кардиологический журнал. 2019; (6):7-21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21

36. Vergallo R., Porto I., D'Amario D., Annibali G., Galli M., Benenati S., Bendandi F., Migliaro S., Fracassi F., Aurigemma C., Leone A.M., Buffon A., Burzotta F., Trani C., Niccoli G., Liuzzo G., Prati F., Fuster V., Jang I.K., Crea F. Coronary Atherosclerotic Phenotype and Plaque Healing in Patients With Recurrent Acute Coronary Syndromes Compared With Patients With Long-term Clinical Stability: An In Vivo Optical Coherence Tomography Study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):321-329. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0275.

37. Paolisso P., Bergamaschi L., Saturi G., D'Angelo E.C., Magnani I., Toniolo S., Stefanizzi A., Rinaldi A., Bartoli L., Angeli F., Donati F., Rucci P., Mattioli A.V., Taglieri N., Pizzi C., Galiè N. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. Front Pharmacol. 2020;10:1606. doi: 10.3389/fphar.2019.01606.

38. Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F., Mehran R., Bainey K.R., Nguyen H., Meeks B., Di Pasquale G., López-Sendón J., Faxon D.P., Mauri L., Rao S.V., Feldman L., Steg P.G., Avezum Á., Sheth T., Pinilla-Echeverri N., Moreno R., Campo G., Wrigley B., Kedev S., Sutton A., Oliver R., Rodés-Cabau J., Stanković G., Welsh R., Lavi S., Cantor W.J., Wang J., Nakamya J., Bangdiwala S.I., Cairns J.A.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(15):1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.

39. White H.D. Adding Insult to Injury: Are There Treatments for Myocardial Injury and Type 2 Myocardial Infarction? J Am Heart Assoc. 2021;10(1):e019796. doi: 10.1161/JAHA.120.019796.

40. Lambrakis K., French J.K., Scott I.A., Briffa T., Brieger D., Farkouh M.E., White H., Chuang A.M., Tiver K., Quinn S., Kaambwa B., Horsfall M., Morton E., Chew D.P. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design. Am Heart J. 2019;208:11-20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.

41. Mohamed M.O., Contractor T., Abramov D., Parwani P., Michos E.D., Fischman D., Alraies M.C., Bagur R., Mamas M.A. Sex-Based Differences in Prevalence and Outcomes of Common Acute Conditions Associated With Type 2 Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2021;147:8-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.011.

42. Hung J., Roos A., Kadesjö E., McAllister D.A., Kimenai D.M., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Fox K.A.A., Mills N.L., Chapman A.R., Holzmann M.J. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. Eur Heart J. 2021;42(26):2552-2561. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa375.

43. Merlo A.C., Bona R.D., Ameri P., Porto I. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology. Intern Emerg Med. 2022;17(2):317-324. doi: 10.1007/s11739-021-02920-8.

44. Альнасер М., Сычев И.В., Пушкина Я.А., Гончарова Л.Н. Сравнительная оценка краткосрочного прогноза у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST без проведения чрескожного коронарного вмешательства на основании использования шкал GRACE, TIMI, РЕКОРД, PREDICT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2850. doi:10.15829/1728-8800-2022-2850

45. Okamatsu K., Takano M., Sakai S., Ishibashi F., Uemura R., Takano T., Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109(4):465-470. doi: 10.1161/01.CIR.0000109696.92474.92.

46. Chapman A.R., Sandoval Y. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. Clin Chem. 2021;67(1):61-69. doi: 10.1093/clinchem/hvaa189.

47. Nestelberger T., Boeddinghaus J., Giménez M.R., Lopez-Ayala P., Ratmann P.D., Badertscher P., Wildi K., Wussler D., Koechlin L., Arslani K., Zimmermann T., Freese M., Rinderknecht T., Miró Ò., Martin-Sanchez F.J., Kawecki D., Geigy N., Keller D., Twerenbold R., Müller C.; APACE investigators. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin T and I in the early differentiation of type 1 vs. type 2 myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(1):62-74. doi: 10.1093/ehjacc/zuab039.

48. Summers S.M., Long B., April M.D., Koyfman A., Hunter C.J. High sensitivity troponin: The Sisyphean pursuit of zero percent miss rate for acute coronary syndrome in the ED. Am J Emerg Med. 2018;36(6):1088-1097. doi: 10.1016/j.ajem.2018.03.075.

49. Slivnick J.A., Zareba K.M., Truong V.T., Liu E., Barnes A., Mazur W., Binkley P. Impairment in quantitative microvascular function in non-ischemic cardiomyopathy as demonstrated using cardiovascular magnetic resonance. PLoS One. 2022;17(11):e0264454. doi: 10.1371/journal.pone.0264454.

50. Wang T.K.M., Mehta O.H., Liao Y.B., Wang M.T.M., Stewart R., White H. Meta-Analysis of Bleeding Scores Performance for Acute Coronary Syndrome. Heart Lung Circ. 2020;29(12):1749-1757. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.008.

51. Urban P., Mehran R., Colleran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D., Cuisset T., Cutlip D., Eerdmans P., Eikelboom J., Farb A., Gibson C.M., Gregson J., Haude M., James S.K., Kim H.S., Kimura T., Konishi A., Laschinger J., Leon M.B., Magee P.F.A., Mitsutake Y., Mylotte D., Pocock S., Price M.J., Rao S.V., Spitzer E., Stockbridge N., Valgimigli M., Varenne O., Windhoevel U., Yeh R.W., Krucoff M.W., Morice M.C. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019;40(31):2632-2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372

REFERENCES

1. Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2019;40(2):189. doi: 10.1093/eurheartj/ehy342.

2. Sharapova O.V., Kicha D.I., Gerasimova L.I., Rukodaynyy O.V., Fomina R.V., Evzerikhina A.V., Barsukova E.V. Map analysis of morbidity and mortality from blood circulatory system diseases of the population of the Russian federation (2010-2019). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):56-68. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68 (In Russian)

3. Dötsch-Klerk M., Bruins M.J., Detzel P., Martikainen J., Nergiz-Unal R., Roodenburg A.J.C., Pekcan A.G. Modelling health and economic impact of nutrition interventions: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2022. doi: 10.1038/s41430-022-01199-y.

4. Russia and countries of the world - 2016: Statistical collection of Rosstat. Moscow; 2016. 379 p. (In Russian)

5. Tsao C.W., Aday A.W., Almarzooq Z.I., Alonso A., Beaton A.Z., Bittencourt M.S., Boehme A.K., Buxton A.E., Carson A.P., Commodore-Mensah Y., Elkind M.S.V., Evenson K.R., Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine D.A., Lewis T.T., Liu J., Loop M.S., Ma J., Mussolino M.E., Navaneethan S.D., Perak A.M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G.A., Schroeder E.B., Shah S.H., Thacker E.L., VanWagner L.B., Virani S.S., Voecks J.H., Wang N.Y., Yaffe K., Martin S.S.. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):153-639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052.

6. Khalikov AA, Kuznetsov KO, Iskuzhina LR, Khalikova LV. Forensic aspects of sudden autopsy-negative cardiac death. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa. 2021;64(3):59 63. doi:10.17116/sudmed20216403159 (In Russian)

7. Šulskutė K., Pilkienė A., Meškėnė E., Kersnauskaitė D., Šerpytis R., Petrulionienė Ž., Šerpytis P. High-Sensitivity Cardiac Troponin Impact on the Differential Diagnosis of Non-ST Segment Elevation Coronary Syndromes-Is It Helping? Medicina (Kaunas). 2022;58(8):1084. doi: 10.3390/medicina58081084.

8. Khan A., Saleem M.S., Willner K.D., Sullivan L., Yu E., Mahmoud O., Alsaid A., Matsumura M.E.. Association of Chest Pain Protocol-Discordant Discharge With Outcomes Among Emergency Department Patients With Modest Elevations of High-Sensitivity Troponin. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2226809. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.26809.

9. Oblavatckii D.V., Boldueva S.A., Soloveva M.V., Vinnichuk S.A., Mikhailov R.R. The Frequency of Type 2 Myocardial Infarction in the Structure of Hospital Mortality According to 7-Years Data of State University Clinic. Kardiologiia. 2020;60(6):76–83. doi:10.18087/cardio.2020.6.n896 (In Russian)

10. Kinash V.I., Vorobev A.S., Urvantseva I.A., Kovalenko L.V., Kashtalap V.V. Controversial issues of type 2 myocardial infarction patients management. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(1):78-89. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-1-78-89(In Russian)

11. Chapman A.R., Adamson P.D., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Ferry A.V., Lee K.K., Berry C., Findlay I.,

Cruikshank A., Reid A., Gray A., Collinson P.O., Apple F., McAllister D.A., Maguire D., Fox K.A.A., Vallejos C.A., Keerie C., Weir C.J., Newby D.E., Mills N.L.; High-STEACS Investigators. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. Circulation. 2020;141(3):161-171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042960.

12. Kadesjö E., Roos A., Siddiqui A.J., Sartipy U., Holzmann M.J. Treatment With Cardiovascular Medications: Prognosis in Patients With Myocardial Injury. J Am Heart Assoc. 2021;10(1):e017239. doi: 10.1161/JAHA.120.017239.

13. McCarthy C.P., Olshan D.S., Rehman S., Jones-O'Connor M., Murphy S., Cohen J.A., Singh A., Vaduganathan M., Januzzi J.L.Jr., Wasfy J.H. Cardiologist Evaluation of Patients With Type 2 Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021;14(1):e007440. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007440.

14. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateischikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekyan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskyi S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor V.A., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449 (In Russian)

15. Collet J.P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O., Bauersachs J., Bhatt D.L., Dendale P., Dorobantu M., Edvardsen T., Folliguet T., Gale C.P., Gilard M., Jobs A., Jüni P., Lambrinou E., Lewis B.S., Mehilli J., Meliga E., Merkely B., Mueller C., Roffi M., Rutten F.H., Sibbing D., Siontis G.C.M.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.

16. Saaby L., Poulsen T.S., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. Am J Med. 2013;126(9):789-797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029.

17. Lombardi C.M., Carubelli V., Iorio A., Inciardi R.M., Bellasi A., Canale C., Camporotondo R., Catagnano F., Dalla Vecchia L.A., Giovinazzo S., Maccagni G., Mapelli M., Margonato D., Monzo L., Nuzzi V., Oriecuia C., Peveri G., Pozzi A., Provenzale G., Sarullo F., Tomasoni D., Ameri P., Gnecchi M., Leonardi S., Merlo M., Agostoni P., Carugo S., Danzi G.B., Guazzi M., La Rovere M.T., Mortara A., Piepoli M., Porto I., Sinagra G., Volterrani M., Specchia C., Metra M., Senni M. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1274-1280. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.

18. Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y., Singh M., Bell M., Lerman A., Rihal C.S., Gersh B.J., Lewis B., Lennon R.J., Jaffe A.S., Gulati R. Incidence, Trends, and Outcomes of Type 2 Myocardial Infarction in a Community Cohort. Circulation. 2020;141(6):454-463. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

19. White K., Kinarivala M., Scott I. Diagnostic features, management and prognosis of type 2 myocardial infarction compared to type 1 myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022;12(2):e055755. doi: 10.1136/bmjopen-2021-055755.

20. Smilowitz N.R., Subramanyam P., Gianos E., Reynolds H.R., Shah B., Sedlis S.P. Treatment and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial injury compared with type 1 myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2018;29(1):46-52. doi: 10.1097/MCA.0000000000000545.

21. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Glob Heart. 2018;13(4):305-338. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.004.

22. de Lemos J.A., Newby L.K., Mills N.L. A Proposal for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2019;140(22):1773-1775. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042157.

23. McCarthy C.P., Kolte D., Kennedy K.F., Vaduganathan M., Wasfy J.H., Januzzi J.L.Jr. Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Type 1 Versus Type 2 Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(7):848-857. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.034.

24. Gupta S., Vaidya S.R., Arora S., Bahekar A., Devarapally S.R. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. Cardiovasc Diagn Ther. 2017;7(4):348-358. doi: 10.21037/cdt.2017.03.21.

25. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenheimer J.A., Cavender M.A., Stouffer G.A., Kaul P. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. J Am Heart Assoc. 2018;7(7):e008661. doi: 10.1161/JAHA.118.008661.

26. DeFilippis A.P., Chapman A.R., Mills N.L., de Lemos J.A., Arbab-Zadeh A., Newby L.K., Morrow D.A. Assessment and Treatment of Patients With Type 2 Myocardial Infarction and Acute Nonischemic Myocardial Injury. Circulation. 2019;140(20):1661-1678. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040631.

27. Horiuchi Y., Wettersten N., Patel M.P., Mueller C., Neath S.X., Christenson R.H., Morgenthaler N.G., McCord J., Nowak R.M., Vilke G.M., Daniels L.B., Hollander J.E., Apple F.S., Cannon C.M., Nagurney J.T., Schreiber D., deFilippi C., Hogan C., Diercks D.B., Headden G., Limkakeng A.T.Jr., Anand I., Wu A.H.B., Ebmeyer S., Jaffe A.S., Peacock W.F., Maisel A. Biomarkers Enhance Discrimination and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2020;142(16):1532-1544. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046682.

28. Neumann J.T., Sörensen N.A., Rübsamen N., Ojeda F., Renné T., Qaderi V., Teltrop E., Kramer S., Quantius L., Zeller T., Karakas M., Blankenberg S., Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. Eur Heart J. 2017;38(47):3514-3520. doi: 10.1093/eurheartj/ehx457.

29. Sandoval Y., Jaffe A.S. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1846-1860. doi: 10.1016/j.jacc.2019.02.018.

30. Sandoval Y., Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. Clin Chem. 2017;63(1):101-107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521.

31. Gaggin H.K., Liu Y., Lyass A., van Kimmenade R.R., Motiwala S.R., Kelly N.P., Mallick A., Gandhi P.U., Ibrahim N.E., Simon M.L., Bhardwaj A., Belcher A.M., Harisiades J.E., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Sr., Januzzi J.L. Jr. Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography. Circulation. 2017;135(2):116-127. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052.

32. Gard A., Lindahl B., Batra G., Hadziosmanovic N., Hjort M., Szummer K.E., Baron T. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. Heart. 2018;104(15):1284-1291. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312409.

33. Lambrecht S., Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O., Hosbond S., Diederichsen A.C.P., Thygesen K., Mickley H. Different Causes of Death in Patients with Myocardial Infarction Type 1, Type 2, and Myocardial Injury. Am J Med. 2018;131(5):548-554. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.043.

34. de Lemos J.A., Newby L.K., Mills N.L. A Proposal

for Modest Revision of the Definition of Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction. Circulation. 2019;140(22):1773-1775. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042157.

35. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vasilyeva E.Yu., Drapkina O.M., Galyavich A.S., Gilyarov M.Yu., Zairatyants O.V., Kaktursky L.V., Karpov Yu.A., Mishnev O.D., Nikulina N.N., Orekhov O.O., Samorodskaya I.V., Soboleva G.N., Cherkasov S.N., Shakhnovich R.M., Shilova A.S., Shlyakhto E.V., Shpektor A.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. Differentiated approach in diagnosis, diagnosis formulation, management of patients and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (agreed position). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2019; (6):7-21. doI: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21 (In Russian)

36. Vergallo R., Porto I., D'Amario D., Annibali G., Galli M., Benenati S., Bendandi F., Migliaro S., Fracassi F., Aurigemma C., Leone A.M., Buffon A., Burzotta F., Trani C., Niccoli G., Liuzzo G., Prati F., Fuster V., Jang I.K., Crea F. Coronary Atherosclerotic Phenotype and Plaque Healing in Patients With Recurrent Acute Coronary Syndromes Compared With Patients With Long-term Clinical Stability: An In Vivo Optical Coherence Tomography Study. JAMA Cardiol. 2019;4(4):321-329. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0275.

37. Paolisso P., Bergamaschi L., Saturi G., D'Angelo E.C., Magnani I., Toniolo S., Stefanizzi A., Rinaldi A., Bartoli L., Angeli F., Donati F., Rucci P., Mattioli A.V., Taglieri N., Pizzi C., Galiè N. Secondary Prevention Medical Therapy and Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Artery Disease. Front Pharmacol. 2020;10:1606. doi: 10.3389/fphar.2019.01606.

38. Mehta S.R., Wood D.A., Storey R.F., Mehran R., Bainey K.R., Nguyen H., Meeks B., Di Pasquale G., López-Sendón J., Faxon D.P., Mauri L., Rao S.V., Feldman L., Steg P.G., Avezum Á., Sheth T., Pinilla-Echeverri N., Moreno R., Campo G., Wrigley B., Kedev S., Sutton A., Oliver R., Rodés-Cabau J., Stanković G., Welsh R., Lavi S., Cantor W.J., Wang J., Nakamya J., Bangdiwala S.I., Cairns J.A.; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381(15):1411-1421. doi: 10.1056/NEJMoa1907775.

39. White H.D. Adding Insult to Injury: Are There Treatments for Myocardial Injury and Type 2 Myocardial Infarction? J Am Heart Assoc. 2021;10(1):e019796. doi: 10.1161/JAHA.120.019796.

40. Lambrakis K., French J.K., Scott I.A., Briffa T., Brieger D., Farkouh M.E., White H., Chuang A.M., Tiver K., Quinn S., Kaambwa B., Horsfall M., Morton E., Chew D.P. The appropriateness of coronary investigation in myocardial injury and type 2 myocardial infarction (ACT-2): A randomized trial design. Am Heart J. 2019;208:11-20. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.016.

41. Mohamed M.O., Contractor T., Abramov D., Parwani P., Michos E.D., Fischman D., Alraies M.C., Bagur R., Mamas M.A. Sex-Based Differences in Prevalence and Outcomes of Common Acute Conditions Associated With Type 2 Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2021;147:8-15. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.02.011.

42. Hung J., Roos A., Kadesjö E., McAllister D.A., Kimenai D.M., Shah A.S.V., Anand A., Strachan F.E., Fox K.A.A., Mills N.L., Chapman A.R., Holzmann M.J. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. Eur Heart J. 2021;42(26):2552-2561. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa375.

43. Merlo A.C., Bona R.D., Ameri P., Porto I. Type 2 myocardial infarction: a diagnostic and therapeutic challenge in contemporary cardiology. Intern Emerg Med. 2022;17(2):317-324. doi: 10.1007/s11739-021-02920-8.

44. Alnaser M., Sychev I.V., Pushkina Y.A., Goncharova L.N. Comparative assessment of short-term prognosis in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome without percutaneous coronary intervention based on the GRACE, TIMI, RECORD, PREDICT scales. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2850. doi:10.15829/1728-8800-2022-2850 (In Russian)

45. Okamatsu K., Takano M., Sakai S., Ishibashi F., Uemura R., Takano T., Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109(4):465-470. doi: 10.1161/01.CIR.0000109696.92474.92.

46. Chapman A.R., Sandoval Y. Type 2 Myocardial Infarction: Evolving Approaches to Diagnosis and Risk-Stratification. Clin Chem. 2021;67(1):61-69. doi: 10.1093/clinchem/hvaa189.

47. Nestelberger T., Boeddinghaus J., Giménez M.R., Lopez-Ayala P., Ratmann P.D., Badertscher P., Wildi K., Wussler D., Koechlin L., Arslani K., Zimmermann T., Freese M., Rinderknecht T., Miró Ò., Martin-Sanchez F.J., Kawecki D., Geigy N., Keller D., Twerenbold R., Müller C.; APACE investigators. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin T and I in the early differentiation of type 1 vs. type 2 myocardial infarction. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022;11(1):62-74. doi: 10.1093/ehjacc/zuab039.

48. Summers S.M., Long B., April M.D., Koyfman A., Hunter C.J. High sensitivity troponin: The Sisyphean pursuit of zero percent miss rate for acute coronary syndrome in the ED. Am J Emerg Med. 2018;36(6):1088-1097. doi: 10.1016/j.ajem.2018.03.075.

49. Slivnick J.A., Zareba K.M., Truong V.T., Liu E., Barnes A., Mazur W., Binkley P. Impairment in quantitative microvascular function in non-ischemic cardiomyopathy as demonstrated using cardiovascular magnetic resonance. PLoS One. 2022;17(11):e0264454. doi: 10.1371/journal.pone.0264454.

50. Wang T.K.M., Mehta O.H., Liao Y.B., Wang M.T.M., Stewart R., White H. Meta-Analysis of Bleeding Scores Performance for Acute Coronary Syndrome. Heart Lung Circ. 2020;29(12):1749-1757. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.008.

51. Urban P., Mehran R., Colleran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D., Cuisset T., Cutlip D., Eerdmans P., Eikelboom J., Farb A., Gibson C.M., Gregson J., Haude M., James S.K., Kim H.S., Kimura T., Konishi A., Laschinger J., Leon M.B., Magee P.F.A., Mitsutake Y., Mylotte D., Pocock S., Price M.J., Rao S.V., Spitzer E., Stockbridge N., Valgimigli M., Varenne O., Windhoevel U., Yeh R.W., Krucoff M.W., Morice M.C. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019;40(31):2632-2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372.

Для цитирования: *Корзухин А.Ю., Юлдошев Д.Р., Трошина А.А., Хурамшина Л.Р., Гузарик В.Н., Дырнаева А.Д., Сафин Л.Ф., Нурисламов А.Ф., Еникеев И.М., Шайжанова А.А., Наталенко А.А., Нодиров М.Н. Инфаркт миокарда 2-го типа: диагностические и терапевтические трудности в современной кардиологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 84-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97*

To cite: *Korzukhin A.Yu., Yuldoshev J.R., Troshina A.A., Khuramshina L.R., Guzarik V.N., Dyrnaeva A.D., Safin L.F., Nurislamov A.F., Enikeev I.M., Shayzhanova A.A., Natalenko A.A., Nodirov M.N. Type 2 myocardial infarction: diagnostic and therapeutic difficulties in modern cardiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 84-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-98-108

КАРДИООНКОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Б.Г. Алекян, Н.Г. Карапетян, А.А. Грицкевич, Л.Г. Гёлецян, А.В. Галстян, А.Ш. Ревишвили

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

Основные положения

• Представлен обзор основных исследований по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца и онкопатологией.

Резюме

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. Сочетание ишемической болезни сердца и онкологического заболевания встречается в клинической практике все чаще. Несмотря на достижения в лечении обеих нозологий по отдельности, их сочетание представляет большую проблему для врачей. В данной обзорной статье обсуждены основные вопросы ведения пациентов с онкологическим заболеванием и ишемической болезнью сердца. В статье описаны разные стратегии лечения, включающие симультанные и этапные вмешательства, показаны современные тенденции эндоваскулярного подхода в лечении данной группы больных.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Онкологическое заболевание • Злокачественные новообразования • Чрескожное коронарное вмешательство

Поступила в редакцию: *27.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *12.06.2023;* ***принята к печати:*** *04.07.2023*

CARDIAC ONCOLOGY: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF CHOOSING AN OPTIMAL STRATEGY FOR THE TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE AND CANCER

B.G. Alekyan, N.G. Karapetyan, A.A. Gritskevich, L.G. Gyoletsyan, A.V. Galstyan, A.Sh. Revishvili

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

Highlights

• The article presents an overview of the main studies on the treatment of patients with coronary artery disease and cancer.

Abstract

Cardiovascular and oncological diseases remain the leading causes of death globally. The combination of coronary artery disease and cancer is becoming more common in clinical practice. Despite the achievements in the treatment of both of these diseases separately, their combination is a considerable issue for specialists. This review article discusses the main issues of managing patients with cancer and coronary artery disease. Moreover, the article presents various treatment strategies, including simultaneous and step-by-step interventions, and shows the current trends of endovascular approach to the treatment of these patients.

Keywords Coronary heart disease • Cancer • Malignant neoplasms • Percutaneous coronary intervention

Received: *27.04.2023;* ***received in revised form:*** *12.06.2023;* ***accepted:*** *04.07.2023*

Для корреспонденции: *Артур Варужанович Галстян, garturv@gmail.com; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093*

Corresponding author: *Artur V. Galstyan, garturv@gmail.com; address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
КШ – коронарное шунтирование
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Эпидемиология

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – основные причины смертности во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерли 17,9 млн человек, а от онкологических – 9,3 млн человек [2]. Часто ишемическая болезнь сердца (ИБС) сочетается с онкопатологиями. Так, согласно S.G. Al-Kindi и соавт., распространенность ИБС среди больных раком легких составляет 21%, раком почки – 17%, раком толстой кишки – 12%, раком молочной железы – 6% [3]. Это в значительной степени обусловлено наличием общих для обеих нозологий факторов риска, таких как курение, сахарный диабет, ожирение, а также возникающим на их фоне хроническим воспалением [4]. У пациентов с онкологическими заболеваниями частота развития инфаркта миокарда (ИМ) более чем в два раза выше, чем у больных без них [5].

Влияние лучевой, цитотоксической, таргетной и иммунной терапии на ишемическую болезнь сердца

Множество данных свидетельствуют о том, что на фоне лечения онкологического заболевания имеющаяся у пациента ИБС прогрессирует и увеличивает в несколько раз риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В связи с этим выявление ИБС наряду с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями у онкобольных выступает одной из первостепенных задач [6].

Химиотерпия, иммунная, таргетная и лучевая терапии приводят к повышенному риску развития или прогрессирования ИБС ввиду кардио- и васкулотоксических эффектов вследствие повреждения эндотелия, вазоспазма, прокоагулянтного действия препаратов, способствующих острому артериальному тромбозу, а из-за изменений метаболизма жиров – преждевременному развитию артериосклероза. Наиболее распространенными противоопухолевыми препаратами, вызывающими развитие ИБС, являются фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин), платиносодержащие противоопухолевые препараты (цисплатин) и ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия – VEGF (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб). Более того, частота развития ишемии миокарда при применении антимикротубулярных препаратов может составлять 1–5%, низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ VEGF – 2–3%, моноклональных антител, направленных на VEGF, – 0,6–1,5% [7, 8].

Лучевую терапию в виде самостоятельного или комбинированного лечения больных злокачественными новообразованиями применяют в не менее 40% случаев. Однако лучевая терапия органов грудной клетки повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ. При этом развитие атеросклероза может наблюдаться у этих пациентов и без факторов риска ИБС, что обусловлено прямым повреждающим действием лучей, развитием эндотелиальной дисфункции, изменением сосудистого тонуса, системы гемостаза и активацией факторов воспаления [9].

Особенно выраженно поражение коронарных артерий у пациентов с раком левой молочной железы, получивших лучевую терапию. Исследование P. Sardar и коллег, включавшее 289 109 пациентов, показало, что женщины, перенесшие лучевую терапию по поводу левостороннего рака молочной железы, имели более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем женщины, получавшие лечение по поводу правостороннего рака молочной железы (относительный риск 1,12, 95% доверительный интервал 1,07–1,18, p<0,001). При этом разница в сердечно-сосудистой смертности между группами лучевой терапии левой и правой молочной железы была более очевидной через 15 лет наблюдения (относительный риск 1,23, 95% доверительный интервал 1,08–1,41, p<0,001) [10].

Нарушения системы гемостаза при онкологических заболеваниях

Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют нарушения системы гемостаза и склонность к гиперкоагуляции. Механизмы этого процесса разнообразны, затрагивают все патогенетические звенья системы свертывания и носят неспецифический характер. Вероятность возникновения тромбоза у онкологических больных в 10–100 раз выше, чем у пациентов с другими заболеваниями, что может осложнить течение даже незначимых стенозов коронарных артерий [11].

Согласно исследованию B.B. Navi и коллег, у пациентов со злокачественными новообразованиями частота артериальных тромбоэмболических осложнений составила 4,7% в течение 6 мес., при этом

больные раком легкого, желудка и поджелудочной железы имели наиболее высокие показатели. Кроме того, запущенные формы злокачественных новообразований были ассоциированы со значительным увеличением частоты тромбоэмболий [5].

Не менее значимы и нередко встречаются у ряда онкологических больных геморрагические осложнения, которые могут представлять непосредственную угрозу их жизни. Они могут быть связаны как с самим злокачественным процессом (локальной инвазией опухоли в сосудистую стенку, развитием аномальной сосудистой сети), так и противоопухолевым лечением, включающим лучевую и химиотерапию, а также с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов, которые часто используют у онкологических больных [12]. Данное обстоятельство важно учитывать у пациентов, которым показана двойная антиагрегантная терапия при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ).

Кардиальные осложнения при внесердечных вмешательствах

Хирургическое лечение онкологических заболеваний у пациентов с сопутствующей ИБС сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Несмотря на то что кардиальные осложнения после плановых оперативных вмешательств не занимают лидирующие позиции в структуре послеоперационных осложнений, они обусловливают около половины всех летальных исходов в периоперационном периоде и приводят к увеличению времени пребывания в стационаре и удорожанию лечения [1]. Самым серьезным из кардиальных осложнений является ИМ, на долю которого приходится от 2 до 6% [13].

В исследованиях последних лет выявлен дополнительный кардиальный фактор, который связан с повышением летальности после некардиальных вмешательств: значимое повреждение миокарда вследствие ишемии, возникающее во время или в течение 30 дней после некардиальных операций (myocardial injury after noncardiac surgery, MINS) [14]. Повреждение миокарда после некардиальных вмешательств определяется в случае, когда выявлено повышение уровня высокочувствительного тропонина в отсутствие клинической симптоматики ИМ, а также признаков повреждения миокарда по данным ЭКГ и ЭхоКГ [15]. Повреждение миокарда после операций некардиальных причин ассоциировано с увеличением летальности указанной группы больных. Такие данные представлены в проспективном когортном исследовании VISION с участием 21 842 пациентов, 5 237 (24%) из которых имели онкологические заболевание, были в возрасте 45 лет или старше и перенесли некардильное хирургическое вмешательство. Всем больным измеряли уровень тропонина Т в течение 6–12 ч после оперативного вмешательства, а также ежедневно в течение 3 дней. Результаты исследования показали, что в 30-дневный период летальность в группе пациентов с повышенным уровнем тропонина Т и доказанной ишемией миокарда составила 8,3%, в то время как у лиц с повышенным уровнем тропонина Т без ишемии – 2,9%. У пациентов без повышения уровня тропонина Т послеоперационная летальность зарегистрирована на уровне 0,6% [16]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что даже при отсутствии доказанной ишемии миокарда повышение тропонина было связано с увеличением частоты летальных исходов.

Кроме того, повышение уровня тропонина влияет на отдаленный прогноз лечения. K. Mol и коллеги проанализировали развитие больших сердечно-сосудистых событий и летальности у пациентов старше 60 лет умеренного или высокого риска, оперированных по поводу некардиальной патологии, у которых в послеоперационном периоде отмечено повышение уровня тропонина Т. Высокочувствительный тропонин Т измерен с 1-го по 3-й день после некардиального оперативного вмешательства. Пиковые значения тропонина Т были разделены на четыре категории: 14, 14–49, 50–149 и >150 нг/л$^{-1}$. Авторы выявили следующую закономерность: чем выше уровень тропонина Т в послеоперационном периоде, тем выше частота сердечно-сосудистых осложнений в течение года. Общая летальность в течение первого года среди 3 085 пациентов, включенных в исследование, составила 14,6% и показала аналогичное ступенчатое увеличение в каждой из четырех категорий ($p<0,01$). При этом половина всех сердечно-сосудистых событий происходит после выписки пациентов из стационара [17]. Приведенные данные демонстрируют важность определения маркеров повреждения миокарда у больных после некардиальных операций с целью проведения адекватной терапии для снижения послеоперационной летальности. Это создает необходимость рутинного измерения уровня кардиоспецифического тропонина после операций у определенных групп пациентов. Так, Европейское общество кардиологов рекомендует перед некардиальным вмешательством измерять уровень высокочувствительного тропонина пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или их риском, а также всем лицам старше 65 лет. Исследование уровня тропонина следует проводить до и через 24 и 48 ч после оперативного вмешательства [18].

Коронарное шунтирование у онкологических больных

На данный момент нет четких рекомендаций, определяющих метод реваскуляризации миокарда, сроки и этапность его выполнения у лиц, страдаю-

щих онкологическими заболеваниями в сочетании с ИБС. Выбор оптимальной стратегии лечения данной категории больных требует участия мультидисциплинарной команды с привлечением хирургов-онкологов, химиотерапевтов, сердечно-сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, а также других специалистов.

Пионерами в хирургическом лечении пациентов с онкологическими заболеваниями и ИБС стали M.L. Dalton и коллеги, в 1987 г. впервые опубликовавшие опыт успешного выполнения одномоментных коронарного шунтирования (КШ) и резекции легкого у больного с аденокарциномой [19]. Изучением результатов одномоментного и этапного хирургического лечения данной категории больных занималась группа исследователей во главе с D.L. Miller, которая выявила, что общая 1- и 5-летняя выживаемость в группе одномоментных вмешательств составила 79,7 и 34,9%, а в группе этапного лечения – 72,7 и 53% соответственно [20]. Ранние исследования по использованию искусственного кровообращения (ИК) при кардиохирургических операциях в сочетании с лечением рака легкого продемонстрировали эффективность данного подхода. M.H.D. Danton и коллеги исследовали 13 пациентов, одномоментно перенесших операцию на сердце и резекцию легкого, и заметили, что у двух из них, которым проведено КШ без ИК, отмечены меньшие кровопотеря и потребность в искусственной вентиляции легких, чем у больных, оперированных в условиях ИК [21]. Однако вопрос эффективности выполнения КШ на работающем сердце или с использованием аппарата ИК остается нерешенным. В исследовании X. Ma и соавт. проанализированы результаты лечения 34 пациентов с раком легкого и ИБС, которым симультанно выполняли КШ без ИК и лобэктомию. Наиболее частыми осложнениям в госпитальном периоде были аритмия – 5 (14,7%) пациентов, ателектазы – 4 (11,8%) пациента, легочные инфекции – 2 (5,9%) пациента. Общая 3- и 5-летняя выживаемость составила 75 и 67% соответственно [22].

В исследовании A. Guha с коллегами, проведенном на базе Клиники Мейо (США), сообщается о госпитальных результатах 2 126 331 пациента, госпитализированного для выполнения КШ в период с 2003 по 2015 г. Всего при сопутствующих онкологических заболеваниях выполнено 183 185 (8,6%) оперативных вмешательств. Наиболее часто встречаемыми видами онкозаболеваний были рак простаты (30%), молочной железы (10%) и толстой кишки (8%). Оценивая результаты исследования, авторы выявили, что наличие онкологического заболевания молочной железы, легкого и толстой кишки не было связано с увеличением летальности, однако пациенты с раком простаты имели более высокую внутрибольничную смертность по сравнению с лицами без рака, перенесшими КШ (3,9 против 0,9%, p = 0,01). Кроме того, у пациентов с раком молочной железы отмечена значительно более высокая распространенность больших кровотечений по сравнению с лицами без онкологического заболевания, которым выполнено КШ (20,6 против 13,9%, p<0,001) [23].

В России первыми проблемой лечения больных ИБС в сочетании с онкологическими заболеваниями занялись академики РАН М.И. Давыдов и Р.С. Акчурин. В 2010 г. исследователи опубликовали работу, включавшую 36 пациентов с онкозаболеваниями органов средостения. ИБС диагностирована у 30 (83,3%) из них, 3 (8,3%) имели клапанную патологию сердца, еще у 3 (8,3%) наблюдалось критическое сужение внутренней сонной артерии. Симультанным вмешательствам подверглись 13 (36,1%) больных: КШ выполнено у 10 (76,9%), коррекция патологии митрального клапана – у 2 (15,3%), каротидная эндартерэктомия – у 1 (7,7%). Поэтапному лечению подвергнуты 23 (63,8%) пациента, 22 (95,6%) из которых первым этапом выполнено вмешательство по поводу сердечно-сосудистой патологии: 11 (47,8%) больным проведено ЧКВ, 10 (43,4%) – КШ и 2 (8,7%) – каротидная эндартерэктомия. Общая послеоперационная летальность составила 8,3%: после симультанных операций – 15,4%, при последовательной стратегии – 4,3%. Обращает внимание, что при лечении первым этапом сердечно-сосудистых вмешательств, а вторым – онкологических на легких и органах средостения летальных исходов не отмечено [24].

Одной из основных проблем лечения данной группы больных является вопрос о стратегии лечения, сроках и этапности проведения вмешательств. В.А. Порханов с коллегами отдают предпочтение симультанным вмешательствам при раке легкого и ИБС. Авторы включили в исследование 165 больных, которым выполнена симультанная операция на легком и сердце. Интраоперационные осложнения выявлены в 4 (2,4%) случаях, когда пациентам после КШ торакальный этап выполняли после отключения ИК. Осложнения были связаны с нарушениями ритма сердца при манипуляциях на корне легкого. Послеоперационные осложнения отмечены у 24 (14,5%) больных, а послеоперационная летальность составила 5,5%. Общая 5-летняя выживаемость зарегистрирована на уровне 35%. Основные причины смерти в отдаленном периоде включали генерализацию процесса (30%), рецидив или прогрессирование онкологического заболевания (10%). Другие причины не были связаны с онкологическим процессом (инсульты, инфаркты, тромбоэмболии). С учетом технических сложностей при симультанном подходе авторы рекомендуют проводить ИК на протяжении как кардиохирургического, так и торакального этапа операции [25, 26].

В исследовании С.С. Герасимова с соавт. приведены результаты лечения 170 пациентов с онкологическими заболеваниями и тяжелой сердечно-сосудистой патологией. У 133 (78,2%) из них онкозаболевание сочеталось с ИБС. Основными онкологическими заболеваниями были рак желудка (35,3%) и рак легкого (31,2%). Симультанные операции выполнены у 32 (18,8%), этапные – у 138 (81,2%) больных. Всего проведено 169 сердечно-сосудистых оперативных вмешательств, из них КШ – 82 (48,5%), ЧКВ – 53 (31,3%) случая. Также сердечно-сосудистые операции выполнены по поводу клапанной патологии, аневризмы аорты, стеноза внутренних сонных артерий и атеросклероза артерий нижних конечностей. Осложнения и летальность среди всех оперированных больных составили 55,3 и 4,1% случаев соответственно. Высокая частота послеоперационных осложнений отмечена при выполнении как симультанных, так и поэтапных вмешательств – 60 и 52,6% соответственно ($p>0,05$). В отдаленном периоде основной причиной смерти оперированных больных стало прогрессирование злокачественного новообразования – 31,7%, реже – сердечно-сосудистые заболевания, 9,8% случаев ($p = 0,001$) [27].

Таким образом, из данных литературы следует, что выполнение КШ у пациентов с онкозаболеваниями сопряжено с высокой летальностью и большим количеством послеоперационных осложнений. Последнее может отсрочить последующее лечение онкологического заболевания, включая химиотерапию и лучевую терапию.

Чрескожные коронарные вмешательства у онкологических больных

На сегодняшний день чрескожное коронарное вмешательство – наиболее эффективный и малотравматичный метод прямой реваскуляризации миокарда. Соотношение операций прямой реваскуляризации миокарда в России в 2020 г. составило 88,4% для ЧКВ и 11,6% – для КШ. Однако ЧКВ требует проведения двойной антиагрегантной терапии пациентам, которым планируется хирургическое лечение онкологического заболевания [28].

Стратегия лечения больных ИБС в сочетании с онкологическим заболеванием. До внедрения ЧКВ в широкую клиническую практику основным методом реваскуляризации миокарда у данной группы больных являлось КШ. Однако высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности как при этапных, так и симультанных вмешательствах оставлял открытым вопрос о целесообразности подобных подходов. В последние несколько лет появляется все больше исследований, посвященных эндоваскулярному лечению ИБС у пациентов с сопутствующим онкологическим заболеванием.

В исследовании P. Ciriaco и коллег, в которое было включено 50 пациентов с ИБС и раком легкого, проанализированы результаты первичной реваскуляризации миокарда посредством КШ или ЧКВ перед хирургическим лечением рака легкого. Авторы выявили, что первичная реваскуляризация связана с меньшими рисками послеоперационных осложнений (21 против 35% у пациентов без первичной реваскуляризации) и летальностью (0 против 6,4% у пациентов без первичной реваскуляризации) в стационаре [29].

L. Voltolini и соавт. оценивали результаты профилактического ЧКВ у 16 пациентов с немелкоклеточным раком легких перед выполнением резекции легкого. Больным во время ЧКВ имплантировали стенты без лекарственного покрытия. В послеоперационном периоде ИМ и летальных исходов не обнаружено. За 30-месячный период наблюдения ни у одного пациента не выявлено признаков ишемии миокарда. Общая пятилетняя выживаемость составила 53%, долгосрочная смертность в основном была связана с прогрессированием онкологического заболевания [30].

В работе J. Potts и коллег из 6 571 034 пациентов, перенесших ЧКВ, активный онкологических процесс выявлен у 1,8% больных, в анамнезе – у 5,8%. Авторы выделили четыре самых распространенных онкозаболевания: рак легкого, молочной железы, толстой кишки и простаты. Госпитальные результаты показали, что активный рак легкого был независимо связан с двукратным риском внутрибольничной смертности (отношение шансов 2,81, 95% доверительный интервал 2,37–3,34), в то время как активный рак молочной железы, толстой кишки и простаты – нет. Больные активным раком толстой кишки чаще имели осложнения (отношение шансов 2,17, 95% доверительный интервал 1,90–2,48) и серьезные кровотечения (отношение шансов 3,65, 95% доверительный интервал 3,07–4,35). Рак простаты также ассоциирован с повышенным риском серьезных кровотечений (отношение шансов 1,41, 95% доверительный интервал 1,20–1,65). Дополнительно стоит отметить, что у пациентов с любой формой онкологического заболевания наличие метастазов способствует повышенному риску внутрибольничной смертности и осложнений ЧКВ, включая тяжелые кровотечения [31].

В 2016 г. опубликованы данные Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина по выполнению ЧКВ и лечению сопутствующего онкологического заболевания у 41 пациента. Первым этапом всем больным проведено ЧКВ, вторым – лечение онкопатологии. Тип имплантируемого стента был определен индивидуально для каждого пациента исходя из предполагаемых сроков выполнения

«открытого» оперативного вмешательства. Так, 25 (61%) больным, которым предстояло хирургическое лечение онкозаболевания в ближайшие сроки, имплантированы стенты без лекарственного покрытия, а 16 (31%) больным, которым стадия онкологического процесса позволяла отсрочить хирургическое лечение, – стенты с лекарственным покрытием. Вторым этапом пациентам выполнено лечение онкопатологии. Хирургическое лечение онкозаболеваний проведено 20 (48,8%) пациентам, химиотерапия или лучевая терапия – 18 (43,9%), комбинированное лечение (хирургическое в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией) – 3 (7,3%). В госпитальном периоде не зафиксировано ни одного летального исхода после двух этапов лечения. За весь период наблюдения, который составил 5 лет, не зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с ИМ. Отмечен один случай Q-образующего ИМ у пациентки через 3 года после ЧКВ. В первый год после ЧКВ от прогрессирования онкологического процесса умерли 5 (12,2%) пациентов, еще 4 (9,8%) – от онкологического заболевания через 1,5, 2, 3,5 и 4,5 года после ЧКВ. Летальность в течение 5 лет составила 22%. Резюмируя полученные результаты, авторы пришли к выводу, что ЧКВ может эффективно и безопасно применяться у лиц с ИБС и сопутствующим онкологическим заболеванием [32].

В.В. Андрущук с соавт. оценили результаты ЧКВ перед онкологическим вмешательством у 9 пациентов с новообразованиями основных локализаций и сопутствующей ИБС. Первым этапом выполнено стентирование коронарных артерий, вторым – онкологическое вмешательство. Пациентам имплантированы как голометаллические стенты, так и стенты с лекарственным покрытием. Длительность межэтапного периода составила 47,1±10,6 дня. Пациенты на время онкологического этапа получали ацетилсалициловую кислоту и низкомолекулярные антикоагулянты. На госпитальном этапе наблюдалось одно большое осложнение – ИМ на 13-е сут после торакальной операции, приведший к летальному исходу. По сообщению авторов, причиной этому стало несоблюдение пациентом режима антитромбоцитарной терапии. Средний период наблюдения оставшихся 8 больных составил 35±4,3 мес. Общая трехлетняя выживаемость составила 64,8±16,5%, медиана выживаемости – 37,2±4,3 мес. В отдаленном периоде умерли четверо пациентов: трое – от рецидива или прогрессирования онкологического заболевания, один – от желудочно-кишечного кровотечения [33].

В 2022 г. исследовательская группа под руководством Б.Г. Алекяна опубликовала крайне редкий клинический случай гибридного подхода к лечению кровоточащего рака желудка, критического сужения ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой артерии в сочетании с критическим стенозом аортального клапана у пациентки в возрасте 73 лет [33]. С учетом неприменимости этапного лечения (в связи с кровоточащим раком желудка и невозможностью применения антитромбоцитарной терапии) непосредственно в рентгеноперационной больная получила необходимую дозу аспирина и клопидогрела, ей было проведено ЧКВ ствола левой коронарной артерии и передней межжелудочковой артерии, далее – транскатетерное протезирование аортального клапана. После завершения «сердечного» этапа больная из рентгеноперационной переведена в хирургическую операционную, где ей успешно выполнена резекция кровоточащей опухоли желудка [34].

Антитромботическая терапия у онкологических больных. При ЧКВ раннее выполнение «открытого» вмешательства по поводу онкологического заболевания ограничено приемом двойной антиагрегантной терапии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2022 г., пациентам после планового ЧКВ рекомендовано отложить плановое оперативное вмешательство по поводу внесердечной патологии до 6 мес. (класс рекомендации I, уровень доказательств А). При этом некардиальное вмешательство, которое необходимо выполнить в ближайшее время, рекомендовано отложить на 1 мес. (класс рекомендации I, уровень доказательств В). В то же время прием аспирина может быть продолжен в течение всего периоперационного периода. При выполнении ЧКВ рекомендовано использовать стенты с лекарственным покрытием нового поколения вместо голометаллических стентов. Предоперационная оценка пациентов с показаниями к ЧКВ должна быть проведена до планового некардиального вмешательства экспертной командой, состоящей из хирургов и кардиологов [18].

Стенты нового поколения. В последнее время в арсенале рентгенэндоваскулярных хирургов появились стенты нового поколения – бесполимерные стенты с лекарственным покрытием, которые разработаны с целью предотвращения позднего рестеноза и тромбоза, связанных с полимером, традиционно используемым в стентах с лекарственным покрытием. По данным многочисленных исследований, бесполимерные стенты с лекарственным покрытием продемонстрировали сопоставимые со стентами на основе полимерного покрытия клинические результаты в течение 5 лет после имплантации. Кроме того, из-за отсутствия полимера в своей структуре данные стенты сходны с голометаллическими, что делает возможным их имплантацию пациентам с высоким риском кровотечений [35].

В исследовании LEADERS FREE оценена эффективность и безопасность бесполимерных стен-

тов с лекарственным покрытием в сравнении с голометаллическими у пациентов с высоким риском кровотечений, перенесших ЧКВ. Все больные получали двойную антиагрегантную терапию в течение месяца после ЧКВ с последующим переходом на монотерапию аспирином. Первичной конечной точкой безопасности была комбинация показателя сердечной смерти, ИМ или тромбоза стента. Первичная конечная точка эффективности включала клинически обусловленную реваскуляризацию миокарда целевого поражения. Среди всех пациентов, имевших высокий риск кровотечений и перенесших ЧКВ, бесполимерные стенты показали лучшие по сравнению с голометаллическими стентами результаты в отношении первичной конечной точки безопасности (9,4 против 12,9% соответственно, p = 0,005) и эффективности (5,1 против 9,8% соответственно, p<0,001) [36].

Таким образом, несмотря на отсутствие в действующих рекомендациях по реваскуляризации миокарда данных об использовании бесполимерных стентов с лекарственным покрытием, они могут стать эффективной альтернативой стентам с лекарственным покрытием и применяться не только у пациентов с высоким риском кровотечений, но также у больных, которым в скором времени после выполнения ЧКВ предстоит «открытое» оперативное вмешательство.

Заключение

Онкологическая кардиология, или кардиоонкология, – отрасль медицины, объединяющая онкологов и кардиологов, направленная на контроль деятельности сердечно-сосудистой системы во время лечения опухолей при коморбидных состояниях. Как следует из данных литературы, в настоящее время не существует четкой стратегии лечения больных, страдающих ИБС в сочетании с онкологической патологией. КШ у этой группы людей является оперативным вмешательством с высоким риском развития периоперационных осложнений, часто с более высоким показателем послеоперационной летальности. Эндоваскулярный подход, с нашей точки зрения, более предпочтителен ввиду его меньшей травматичности и более коротких сроков восстановительного периода. Однако остается ряд вопросов относительно этапности выполнения реваскуляризации миокарда и лечения онкологического заболевания, выбора типа стентов и длительности антитромботической терапии. Выборки пациентов, описанные в литературе, ограничены по мощности, а сами исследования в основном носят ретроспективный характер. Отсутствие четкой стратификации сочетания онкологических нозологических форм и ИБС не позволяет разработать клинических рекомендаций по лечению этой сложной популяции больных. Для решения данных вопросов необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Б.Г. Алекян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Г. Карапетян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Грицкевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Г. Гёлецян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Галстян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Алекян Баграт Гегамович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по науке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6509-566X

Карапетян Нарек Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент старший научный сотрудник, рентгенэндоваскулярный хирург отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7623-8635

Грицкевич Александр Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий отделением урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5160-925X

Author Information Form

Alekyan Bagrat G., PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Endovascular Surgery Center, 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** 0000-0001-6509-566X

Karapetyan Narek G., PhD, Senior Researcher, Associate Professor, Endovascular Surgeon at the Endovascular Surgery Center, 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** 0000-0002-7623-8635

Gritskevich Aleksandr A., PhD, Head of the Urology Department, 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** 0000-0002-5160-925X

Гёлецян Лилит Генриковна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4023-4317

Галстян Артур Варужанович, аспирант отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1142-6763

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

Gyoletsyan Lilit G., PhD, Cardiologist at the Endovascular Surgery Center, 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** 0000-0002-4023-4317

Galstyan Arthur V., Postgraduate Student, Endovascular Surgery Center, 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** 0000-0003-1142-6763

Revishvili Amiran Sh., PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of 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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pearse R.M., Clavien P.A., Demartines N., Fleisher L.A., Grocott M., Haddow J., et al.; International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. Br J Anaesth. 2016;117(5):601-609. doi: 10.1093/bja/aew316. Erratum in: Br J Anaesth. 2017;119(3):553.

2. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703. (accessed 23.06.2023)

3. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer the Unmet Need for Onco-Cardiology. Mayo Clinic Proceedings. 2016; 91:81–3. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.009.

4. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. Circulation. 2016; 133:1104–14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.

5. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.

6. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.; ESC Scientific Document Group 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the european society of cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology 2017;143. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.

7. Das D., Asher A., Ghosh A.K. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(6):46. doi: 10.1007/s11864-019-0644-3.

8. Lyon A.Rr, López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European heart journal. 2022;43:4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.

9. da Silva R.M.F.L. Effects of Radiotherapy in Coronary Artery Disease. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(12):50. doi: 10.1007/s11883-019-0810-x.

10. Sardar P., Kundu A., Chatterjee S., Nohria A., Nairooz R., Bangalore S., Mukherjee D., Aronow W.S., Lavie C.J. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis Clin Cardiol. 2017;40(2):73-81. doi: 10.1002/clc.22631.

11. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., Хайцев Н.В., Марченко С.П., Наумов А.Б., Колесниченко А.В., Хубулава Г.Г., Суворов В.В., Кравцова А.А. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. Педиатр. 2012;3(2):3-19.

12. Johnstone C., Rich S.E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. Annals of Palliative Medicine 2018;7:265–73. doi:10.21037/apm.2017.11.01.

13. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ. 2005;173(6):627-34. doi: 10.1503/cmaj.050011..

14. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S.K., et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. Anesthesiology. 2014;120(3):564-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.

15. Devereaux P.J., Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. European Heart Journal 2020;41:3083–91. doi:10.1093/eurheartj/ehz301.

16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA. 2017;317:1642. doi:10.1001/jama.2017.4360.

17. Mol K.H.J.M., Hoeks S.E, Liem V.G.B., Stolker R.J, van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. Int J Cardiol. 2019;280:8-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.035.

18. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

19. Dalton M.L., Parker T.M., Mistrot J.J., Bricker D.L. Concomitant coronary artery bypass and major noncardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978;75(4):621-4. doi:10.1016/s0022-5223(19)41251-8.

20. Miller D.L., Orszulak T.A., Pairolero P.C., Trastek V.F., Schaff H.V. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. Ann Thorac Surg. 1994;58(4):989-93; discussion 993-4. doi: 10.1016/0003-4975(94)90442-1.

21. Danton M.H.D, Anikin V.A., McManus K.G., McGuigan J.A., Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: Presentation of series and review of literature. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13(6):667-72. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00088-8.

22. Ma X. Huang F., Zhang Z., Song F., Ou S. Lung cancer resection with concurrent off-pump coronary artery bypasses: safety and efficiency J Thorac Dis. 2016;8(8):2038-45. doi: 10.21037/jtd.2016.07.67.

23. Guha A., Dey A.K., Kalra A., Gumina R., Lustberg M., Lavie C.J., Sabik J.F. 3rd, Addison D. Coronary Artery Bypass Grafting in Cancer Patients: Prevalence and Outcomes in the United States. Mayo Clinic Proceedings. 2020;95:1865–76. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.044.

24. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Дземешкевич С.Л., Бранд Я.Б., Долгов И.М. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. Хирургия Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010:4–10.

25. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., Белаш С.Ю., Коваленко А.Л., Скопец А.А., Ситник С.Д., Поляков И.С.. Одномоментные операции на сердце и легком при ИБС и злокачественной патологии легкого в условиях искусственного кровообращения. Клиническая и экспериментальная Хирургия 2013.

26. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., Белаш С.А., Коваленко А.Л., Скопец А.А., Ситник С.Д., Поляков И.С. Симультанные операции при сочетании рака легкого и ишемической болезни сердца. Грудная и сердечно-сосудистая Хирургия. 2016; 58(2):114–21.

27. Герасимов С.С., Давыдов М.И., Давыдов М.М. Современная стратегия хирургического лечения онкологических больных с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Российский онкологический журнал 2018;23:3–6. doi:10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128.

28. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022;9 (Спец.выпуск): S5-S254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-S5-S254.

29. Ciriaco P., Carretta A., Calori G., Mazzone P., Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: Analysis of short-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22(1):35-40. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00209-9.

30. Voltolini L., Rapicetta C., Luzzi L., Paladini P., Ghiribelli C., Scolletta S., Fineschi M., Gotti G. Lung resection for non-small cell lung cancer after prophylactic coronary angioplasty and stenting: Short- and long-term results. Minerva Chirurgica. 2012;67(1):77-85.

31. Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C., Martinez S.C., Holmvang L., Ludman P., De Belder M.A., Kwok C.S., Rashid M., Fischman D.L., Mamas M.A. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: A report of the prevalence and outcomes in the United States. European Heart Journal. 2019;40(22):1790-1800. doi:10.1093/eurheartj/ehy769.

32. Никитина Т. Г., Домбровский М. М., Алекян Б. Г., Давыдов М. И., Бокерия Л. А. Стентирование коронарных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и онкопатологией. Креативная кардиология. 2016;10:296–305. doi:10.15275/kreatkard.2016.04.04.

33. Андрущук В.В., Полонецкий О.Л., Островский Ю.П., Курганович С.А., Геворкян Т.Т., Курушко Т.В. Стентирование коронарных артерий у пациентов с опухолями основных локализаций и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Кардиология в Беларуси. 2020;12:483–94. doi:10.34883/PI.2020.12.4.004.

34. Алекян Б.Г., Ручкин Д.В., Карапетян Н.Г., Иродова Н.Л., Мелешенко Н.Н., Гелецян Л.Г. Клинический случай гибридного лечения пациента с критическим стенозом аортального клапана, поражением ствола левой коронарной артерии и кровоточащим раком желудка. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022;26:58. doi:10.21688/1681-3472-2022-2-58-65.

35. Baquet M., Jochheim D., Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. Journal of Interventional Cardiology. 2018;31:330–7. doi:10.1111/joic.12499.

36. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrié D., Naber C., ipiecki J., Richardt G., Iñiguez A., Brunel P., Valdes-Chavarri M., Garot P., Talwar S., Berland J., Abdellaoui M., Eberli F., Oldroyd K., Zambahari R., Gregson J., Greene S., Stoll H.P., Morice M.C.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. New England Journal of Medicine. 2015;373(21):2038-47. doi:10.1056/nejmoa1503943.

REFERENCES

1. Pearse R.M., Clavien P.A., Demartines N., Fleisher L.A., Grocott M., Haddow J., et al.; International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: Prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. Br J Anaesth. 2016;117(5):601-609. doi: 10.1093/bja/aew316. Erratum in: Br J Anaesth. 2017;119(3):553.

2. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703. (accessed 23.06.2023)

3. Al-Kindi S.G., Oliveira G.H. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients with Different Types of Cancer the Unmet Need for Onco-Cardiology. Mayo Clinic Proceedings. 2016; 91:81–3. doi:10.1016/j.mayocp.2015.09.009.

4. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. Circulation. 2016; 133:1104–14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.

5. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.

6. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.; ESC Scientific Document Group 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the european society of cardiology (ESC). Russian Journal of Cardiology 2017;143. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-105-139.

7. Das D., Asher A., Ghosh A.K. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(6):46. doi: 10.1007/s11864-019-0644-3.

8. Lyon A.Rr, López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). European heart journal. 2022;43:4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.

9. da Silva R.M.F.L. Effects of Radiotherapy in Coronary Artery Disease. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(12):50. doi: 10.1007/s11883-019-0810-x.

10. Sardar P., Kundu A., Chatterjee S., Nohria A., Nairooz R., Bangalore S., Mukherjee D., Aronow W.S., Lavie C.J. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis Clin Cardiol. 2017;40(2):73-81. doi: 10.1002/clc.22631.

11. Trashkov A. P., Vasiliev A. G., Tsygan N. V., Khaitsev N. V., Marchenko S. P., Naumov A. B., Kolesnichenko A. V., Khubulava G. G., Suvorov V. V., Kravtsova A. A. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. Pediatr. 2012;3(2):3-19.

12. Johnstone C., Rich S.E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. Annals of Palliative Medicine 2018;7:265–73. doi:10.21037/apm.2017.11.01.

13. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J., Gilbert K., Leslie K., Guyatt G.H. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: A review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. CMAJ. 2005;173(6):627-34. doi: 10.1503/cmaj.050011..

14. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T.V., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S.K., et al. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Large, International, Prospective Cohort Study Establishing Diagnostic Criteria, Characteristics, Predictors, and 30-day Outcomes. Anesthesiology. 2014;120(3):564-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.

15. Devereaux P.J., Szczeklik W. Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management. European Heart Journal 2020;41:3083–91. doi:10.1093/eurheartj/ehz301.

16. Writing Committee for the VISION Study Investigators; Devereaux P.J., Biccard B.M., Sigamani A., Xavier D., Chan M.T.V., Srinathan S.K, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. JAMA. 2017;317:1642. doi:10.1001/jama.2017.4360.

17. Mol K.H.J.M., Hoeks S.E, Liem V.G.B., Stolker R.J, van Lier F. Postoperative troponin release is associated with major adverse cardiovascular events in the first year after noncardiac surgery. Int J Cardiol. 2019;280:8-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.035.

18. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

19. Dalton M.L., Parker T.M., Mistrot J.J., Bricker D.L. Concomitant coronary artery bypass and major noncardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978;75(4):621-4. doi:10.1016/s0022-5223(19)41251-8.

20. Miller D.L., Orszulak T.A., Pairolero P.C., Trastek V.F., Schaff H.V. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. Ann Thorac Surg. 1994;58(4):989-93; discussion 993-4. doi: 10.1016/0003-4975(94)90442-1.

21. Danton M.H.D, Anikin V.A., McManus K.G., McGuigan J.A., Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: Presentation of series and review of literature. Eur J Cardiothorac Surg. 1998;13(6):667-72. doi: 10.1016/s1010-7940(98)00088-8.

22. Ma X. Huang F., Zhang Z., Song F., Ou S. Lung cancer resection with concurrent off-pump coronary artery bypasses: safety and efficiency J Thorac Dis. 2016;8(8):2038-45. doi: 10.21037/jtd.2016.07.67.

23. Guha A., Dey A.K., Kalra A., Gumina R., Lustberg M., Lavie C.J., Sabik J.F. 3rd, Addison D. Coronary Artery Bypass Grafting in Cancer Patients: Prevalence and Outcomes in the United States. Mayo Clinic Proceedings. 2020;95:1865–76. doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.044.

24. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Dzemeshkevich S.L., Brand Ia.B., Dolgov I.M., Shestopalova I.M. Simultaneous surgery of competing cardio-vascular and malignant diseases of lungs and mediastinum. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2010:4–10. (In Russian)

25. Porkhanov V.A., Barbukhatti K.O., Kononenko V.B., Belash S.Yu., Kovalenko A.L., Skopets A.A., Sitnik S.D.,

Polyakov I.S. Simultaneous operations on the heart and lung in CHD and malignant lung pathology in conditions of artificial blood circulation. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2013; (1). 17–23. (In Russian)

26. Porkhanov V.A., Barbukhatti K.O., Kononenko V.B., Belash S.A., Kovalenko A.L., Skopets A.A., Sitnik S.D., Polyakov I.S. Simultaneous surgeries for co-existing lung cancer and coronary artery disease. Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2016;58(2):114–21. (In Russian)

27. Gerasimov S.S., Davydov M.I., Davydov M.M. Up-to-date strategy for surgical treatment of cancer patients with severe concomitant cardiovascular diseases. Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology). 2019; 23 (3–6): 120–128. doi: doi:10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-120-128. (In Russian)

28. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2021).Russian Journal of Endovascular Surgery. 2022; 9 (Special Issue): 5-254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-S5-S254. (In Russian)

29. Ciriaco P., Carretta A., Calori G., Mazzone P., Zannini P. Lung resection for cancer in patients with coronary arterial disease: Analysis of short-term results. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;22(1):35-40. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00209-9.

30. Voltolini L., Rapicetta C., Luzzi L., Paladini P., Ghiribelli C., Scolletta S., Fineschi M., Gotti G. Lung resection for non-small cell lung cancer after prophylactic coronary angioplasty and stenting: Short- and long-term results. Minerva Chirurgica. 2012;67(1):77-85.

31. Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C., Martinez S.C., Holmvang L., Ludman P., De Belder M.A., Kwok C.S., Rashid M., Fischman D.L., Mamas M.A. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: A report of the prevalence and outcomes in the United States. European Heart Journal. 2019;40(22):1790-1800. doi:10.1093/eurheartj/ehy769.

32. Nikitina T.G., Dombrovskiy M.M., Alekyan B.G., Davydov M.I., Bockeria L.A. Coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and cancer. Creative Cardiology. 2016; 10: 296–305. doi:10.15275/kreatkard.2016.04.04. (In Russian)

33. Andrushchuk V.V., Polonetski O.L., Ostrovski Yu.P., Kurganovich S.A., Gevorkyan T.T., Kurushko T.V., Krushevskaja T.V. Coronary arteries stenting in patients with tumors of major locations and concomitant coronary heart disease. Cardiology in Belarus. 2020; 12:483–94. doi:10.34883/PI.2020.12.4.004. (In Russian)

34. Alekyan B.G., Ruchkin D.V., Karapetyan N.G., Irodova N.L., Meleshenko N.N., Geletsyan L.G., Revishvili A.Sh. Case report of a multidisciplinary approach to one-time treatment of a patient with critical aortic valve stenosis, lesion of the left main coronary artery and bleeding stomach cancer. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2022; 26:58-65. doi: 10.21688/1681-3472-2022-2-58-65. (In Russian)

35. Baquet M., Jochheim D., Mehilli J. Polymer-free drug-eluting stents for coronary artery disease. Journal of Interventional Cardiology. 2018;31:330–7. doi:10.1111/joic.12499.

36. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrié D., Naber C., ipiecki J., Richardt G., Iñiguez A., Brunel P., Valdes-Chavarri M., Garot P., Talwar S., Berland J., Abdellaoui M., Eberli F., Oldroyd K., Zambahari R., Gregson J., Greene S., Stoll H.P., Morice M.C.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. New England Journal of Medicine. 2015; 373(21):2038-47. doi:10.1056/nejmoa1503943.

Для цитирования: *Алекян Б.Г., Карапетян Н.Г., Грицкевич А.А., Гёлецян Л.Г., Галстян А.В., Ревишвили А.Ш. Кардиоонкология: современный взгляд на проблему выбора оптимальной стратегии лечения ишемической болезни сердца в сочетании с онкологическим заболеванием. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-98-108*

To cite: *Alekyan B.G., Karapetyan N.G., Gritskevich A.A., Gyoletsyan L.G., Galstyan A.V., Revishvili A.Sh. Cardiac oncology: a modern view on the problem of choosing an optimal strategy for the treatment of coronary artery disease and cancer. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-98-108*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ В СФЕРЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.С. Кавешников, Д.С. Брагин, В.Х. Ваизов, А.В. Кавешников, М.А. Кузьмичкина, И.А. Трубачева

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

Основные положения

• В обзоре проанализированы исследования, посвященные возможности использования методов машинного обучения для прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий, кардиоваскулярных факторов риска, каротидного атеросклероза, суммарного сердечно-сосудистого риска. Значительные перспективы имеет сочетание методов машинного обучения с мобильными, облачными и телемедицинскими технологиями. В ближайшем будущем ожидается использование таких технологий для скрининга фибрилляции предсердий, а также стратификации риска с использованием данных кардиовизуализации. На основе методов машинного обучения развиваются мобильные профилактические технологии, направленные в частности на управление пищевым поведением.

Резюме

В статье рассмотрены основные направления применения технологий машинного обучения (МО) в сфере первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), показаны примеры решения с их помощью научных и практических задач. В настоящее время изучается возможность использования МО для прогнозирования суммарного сердечно-сосудистого риска, риска возникновения фибрилляции предсердий, факторов риска (ФР) ССЗ, каротидного атеросклероза и др. Кроме традиционных ФР в моделях МО применяются данные опросников, врачебного осмотра, лабораторных показателей, электрокардиографии, кардиовизуализации, сведения о принимаемом лечении, геномные и протеомные признаки. Обращает внимание разнообразие методов, применяемых при МО. Наиболее часто прибегают к таким классификаторам, как Random Forest, метод опорных векторов, искусственные нейронные сети. Многие алгоритмы МО демонстрируют прирост точности прогноза по отношению к действующим шкалам риска, но на текущий момент ни одна из методик однозначно не признана. На ранних стадиях развития находятся технологии глубокого МО. Мобильные, облачные и телемедицинские технологи открывают новые возможности для сбора, хранения и полезного применения медицинских данных и могут вывести профилактику ССЗ на новый уровень. В ближайшем будущем ожидается использование таких технологий для скрининга фибрилляции предсердий, а также стратификации сердечно-сосудистого риска с использованием данных кардиовизуализации, добавление которых к традиционным ФР позволяет получить наиболее стабильные оценки риска. Есть примеры использования мобильных технологий МО для управления ФР, в частности пищевым поведением. Авторы обращают внимание на такие аспекты, как недопустимость переоценки роли искусственного интеллекта в технологиях здравоохранения, предвзятость алгоритмов, кибербезопасность, этические вопросы сбора и использования медицинских данных. Практическая применимость моделей МО и их влияние на конечные точки на текущий момент изучены недостаточно. Значительным препятствием к внедрению технологий МО в сфере здравоохранения являются недостаточный опыт и отсутствие законодательной базы.

Ключевые слова Машинное обучение • Искусственный интеллект • Первичная профилактика • Сердечно-сосудистый риск • Фибрилляция предсердий • Факторы риска • Предикторы

Поступила в редакцию: *06.07.2023;* ***поступила после доработки:*** *10.08.2023;* ***принята к печати:*** *22.08.2023*

Для корреспонденции: *Владимир Сергеевич Кавешников, kave@ngs.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*
Corresponding author: *Vladimir S. Kaveshnikov, kave@ngs.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

POSSIBILITIES OF APPLYING MACHINE LEARNING TECHNOLOGIES IN THE SPHERE OF PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

V.S. Kaveshnikov, D.S. Bragin, V.Kh. Vaizov, A.V. Kaveshnikov, M.A. Kuzmichkina, I.A. Trubacheva

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

Highlights

• The review analyzes the studies devoted to the possibility of using machine learning methods to predict the occurrence of atrial fibrillation, cardiovascular risk factors, carotid atherosclerosis, and total cardiovascular risk. The combinations of machine learning methods with mobile, cloud and telemedicine technologies have significant prospects. In the near future, such technologies are expected to be used for atrial fibrillation screening and risk stratification using cardiac imaging data. Based on machine learning methods, mobile preventive technologies are being developed, particularly for nutritional behavior management.

Abstract

The article reviews the main directions of machine learning (ML) application in the primary prevention of cardiovascular diseases (CVD) and highlights examples of scientific and practical problems solved with its help. Currently, the possibility of using ML to predict cardiovascular risk, occurrence of atrial fibrillation (AF), cardiovascular risk factors, carotid atherosclerosis, etc. has been studied. The data of questionnaires, medical examination, laboratory indices, electrocardiography, cardio visualization, medications, genomics and proteomics are used in ML models. The most common classifiers are Random Forest, Support Vector, Neural Networks. As compared to traditional risk calculators many ML algorithms show improvement in prediction accuracy, but no evident leader has been defined yet. Deep ML technologies are at the very early stages of development. Mobile, cloud and telemedicine technologies open new possibilities for collection, storage and the use of medical data and can improve CVD prevention. In the near future, such technologies are expected to be used for atrial fibrillation screening as well as cardiovascular risk stratification using cardiac imaging data. Moreover, the addition of them to traditional risk factors provides the most stable risk estimates. There are examples of mobile ML technologies use to manage risk factors, particularly eating behavior. Attention is paid to such problems, as need to avoid overestimating the role of artificial intelligence in healthcare, algorithms' bias, cybersecurity, ethical issues of medical data collection and use. Practical applicability of ML models and their impact on endpoints are currently understudied. A significant obstacle to implementation of ML technologies in healthcare is the lack of experience and regulation.

Keywords Machine learning • Artificial intelligence • Primary prevention • Cardiovascular risk • Atrial fibrillation • Risk factors • Predictors

Received: *06.07.2023;* ***received in revised form:*** *10.08.2023;* ***accepted:*** *22.08.2023*

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
АД	– артериальное давление	ССР	– сердечно-сосудистый риск
ИИ	– искусственный интеллект	ФП	– фибрилляция предсердий
ИНС	– искусственная нейронная сеть	ФР	– факторы риска
МО	– машинное обучение	ЭКГ	– электрокардиография

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее приоритетных проблем общественного здоровья в России и мире. Наряду с современными достижениями в диагностике и лечении ССЗ важнейшей задачей являются меры, направленные на предупреждение данной группы заболеваний на популяционном уровне [1]. В крупных эпидемиологических исследованиях выявлены основные факторы риска (ФР) ССЗ: артериальная гипертензия (АГ), курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и сахарный диабет. Результаты данных исследований показали, что риск развития ССЗ увеличивается пропорционально количеству действующих ФР. Эти и другие факты позволили сформулировать

основные задачи первичной профилактики ССЗ – выявление и коррекция основных ФР в раннем периоде их возникновения, что дает возможность минимизировать подверженность данным факторам и снизить риск развития ССЗ.

В текущее десятилетие наблюдается стремительное развитие цифровых и телекоммуникационных технологий в медицине, в том числе технологий искусственного интеллекта (ИИ). Анализ литературы показывает, что разработка информационных систем на основе ИИ охватывает в настоящее время многие аспекты здравоохранения, включая профилактику, скрининг, диагностику и лечение заболеваний. Можно выделить две основные цели использования ИИ для решения клинических задач. Первая – это оптимизация работы человека путем автоматического обнаружения аномальных данных и помощи в диагностике. Отмечен стремительный рост объема поступающей биомедицинской информации, и ее обработка становится все более трудной задачей. Искусственный интеллект можно использовать для первичной интерпретации и сортировки биомедицинских данных, что влечет за собой улучшение эргономики, эффективности и рентабельности медицинской деятельности. С помощью ИИ возможна обработка больших массивов данных, поступающих с медицинских приборов, что может снизить нагрузку на врача и высвободить время на другие задачи. Вторая цель применения ИИ – диагностика и прогнозирование развития заболеваний, которые были невозможны ранее. Это более сложная задача, но она может открыть новую область медицины. Предполагается возможность эффективного использования ИИ для оказания специализированной медицинской помощи в условиях дефицита медицинских ресурсов. Такую возможность связывают с отсутствием пространственных и временных ограничений при использовании автоматизированной диагностики, что создает условия для бесперебойной работы медицинской службы [2].

Задачи, решаемые с помощью технологий ИИ, меняются по мере научно-технического прогресса. Во второй половине XX в. цель создания ИИ формулировалась как «разработка машинных алгоритмов для решения когнитивных задач, которые человек на текущий момент выполняет лучше» [3]. Большинство алгоритмов данного типа основано на наборе правил и инструкций, сформулированных человеком. Типичным примером такого подхода можно считать автоматическую интерпретацию электрокардиограммы (ЭКГ), давно применяемую в клинической практике. Для использования растущих объемов биомедицинской информации все чаще требуются специальные методы анализа больших данных [4]. В последние годы благодаря повышению производительности компьютеров наблюдается значительный прогресс в применении технологий машинного обучения (МО) во многих областях, в том числе в практическом здравоохранении и медицинских исследованиях [5]. Машинное обучение представляет собой крупный раздел технологий ИИ и характеризуется способностью автоматического обнаружения закономерностей в данных [6] без явных предварительных инструкций [4], а также способностью компьютерных алгоритмов самосовершенствоваться на основе опыта [7].

С момента появления компьютеров в середине XX в. сформировалось три основных направления МО: статистические методы, символьное обучение и искусственные нейронные сети (ИНС) [8]. По способу обучения методы МО принципиально делятся на два больших класса: при обучении «с учителем» алгоритм обучается путем сопоставления входных данных и эталонных образов, в то время как обучение «без учителя» происходит только на основании входных данных и внутренней логики алгоритма [3]. Обобщенно процесс МО состоит из четырех последовательных этапов. На первом этапе осуществляются предобработка и оптимизация входных данных. На втором этапе происходит обучение системы на обучающей выборке, цель которого состоит в выборе информативных признаков и создании модели на основе классификатора, выбранных признаков и прогнозируемых классов. Третий этап включает применение обученной модели на тестовом наборе данных, в ходе которого на основании значений выбранных признаков вычисляются прогнозируемые классы. Четвертый этап состоит из оценки эффективности МО, которая осуществляется путем сопоставления вычисленной и фактической информации [9].

Искусственные нейронные сети относятся к широкому классу гибких нелинейных регрессионных и дискриминантных моделей, моделей снижения размерности данных и нелинейных динамических систем. С помощью ИНС возможно создание высокоточных моделей прогнозирования на основе накопленных данных [4]. Использование ИНС способствует трансформации научных исследований и развитию совершенно новых областей знаний, таких как обработка естественного языка, распознавание объектов и прогнозная аналитика [6]. Есть примеры успешного использования ИНС для решения сложных научных проблем в области физических наук [4]. Продемонстрировано, что ИНС превосходят другие технологии МО во многих областях, особенно в анализе медицинских изображений [10]. Перспективной технологией является глубокое МО (deep learning) [8], в основе которой лежит использование ИНС со сложной архитектурой, позволяющей выявлять нелинейные взаимосвязи, сложные паттерны и образы, что успешно применяется в частности для анализа изображений [7].

Значительный интерес представляют возможности использования технологий ИИ в сфере первичной профилактики ССЗ. По данным литературы, в прошедшие 5–7 лет наблюдается значительный рост

интереса к таким технологиям в сфере профилактики и скрининга хронических заболеваний [2]. Целью данной работы является анализ литературы, освещающей возможности использования технологий МО в сфере первичной профилактики ССЗ. Поиск литературы проведен в реферативных базах данных eLibrary и PubMed. В системе eLibrary были сформированы поисковые запросы с использованием выражений: *«искусственный интеллект», «машинное обучение», «нейронные сети» в сочетании с «профилактика»* и *«сердечно-сосудистые»*. Поиск осуществлен в заглавии, аннотации, ключевых словах журнальных статей и книг с учетом морфологии. В системе PubMed поисковый запрос основывался на поиске выражений *"neural network"* или *"artificial intelligence"* или *"machine learning"* в заглавии статей в сочетании с *"cardiovascular prevention"* в любой части библиографической записи. Было найдено 28 публикаций в eLibrary и 396 в PubMed, из которых отобрано 15 и 104 соответственно, в содержании которых непосредственно отражены рассматриваемые вопросы. Из них в свою очередь отобраны наиболее информативные работы с точки зрения целей, методов исследования, размерности данных, используемых технологий, полученных результатов. Ниже мы рассмотрим примеры использования технологий МО для решения различных задач первичной профилактики ССЗ, таких как стратификация риска, прогнозирование возникновения ФР ССЗ, субклинического атеросклероза и фибрилляции предсердий (ФП), управление ФР.

Стратификация сердечно-сосудистого риска

Необходимым шагом первичной профилактики ССЗ является определение суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР). В современных руководствах по первичной профилактике настоятельно рекомендовано использовать с этой целью специально разработанные шкалы, в частности SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) и FRS (Framingham Risk Score), позволяющие определять интенсивность лечебно-профилактических вмешательств в зависимости от величины риска [4]. В основе таких инструментов лежит возможность прогнозирования сердечно-сосудистых событий на относительно длительные периоды времени – десять лет или более. В нашей стране используется шкала SCORE, базовая версия которой основана на пяти показателях: возраст, пол, общий холестерин, систолическое артериальное давление (АД) и курение. Такой подход позволяет определить активность основных субклинических процессов, ведущих к развитию заболевания, и выделить ключевые факторы, коррекция которых (к примеру, путем отказа от курения, нормализации АД, терапии статинами) позволяет снизить риск до наиболее благоприятного уровня. Вместе с тем такой подход несет в себе и ограничения. Известно, что большими ФР ССЗ объясняется лишь около 50% смертности от сердечно-сосудистых причин [11]. Даже с учетом неоспоримой практической пользы эффективность традиционных подходов к оценке ССР все чаще оказывается недостаточной по сравнению с быстро развивающимися технологиями ИИ [7, 9]. По данным показателя AUC (area under the curve – «площадь под кривой»), точность современных моделей риска составляет от 0,65 до 0,85 [4]. К их основным недостаткам относят неспособность учитывать нелинейный характер связи между ФР и прогнозируемыми событиями, непринятие в расчет информации о состоянии сосудов, использование произвольных критериев для градации риска и неспособность учитывать особенности популяции [9].

Много работ адресовано проблеме оптимизации прогнозирования ССР с помощью технологий МО. Одна из часто обсуждаемых идей состоит в том, что добавление к традиционным ФР достаточно широкого круга дополнительной информации, хранящейся в электронных историях болезни, может повысить эффективность прогнозирования риска [7]. Это особенно вероятно в тех случаях, когда инструмент разрабатывается для внедрения в конкретную медицинскую экосистему [7]. Интеграция ИИ в электронные системы первичного звена здравоохранения может облегчить выявление пациентов с высоким риском и способствовать развитию персонифицированной профилактики ССЗ [12].

В 2022 г. J. Suri и соавт. опубликовали данные систематического обзора 265 исследований, посвященных проблеме стратификации ССР с использованием технологий МО. Авторы пытались выяснить архитектуру применяемых моделей, их сильные и слабые стороны, научную и клиническую применимость, риск необъективных прогнозных оценок. Как показало исследование, в настоящее время с помощью МО осуществляется моделирование градиента риска для событий как одного, так и нескольких типов. В качестве входной информации используются данные офисных измерений, лабораторных показателей, каротидной ультрасонографии, электрокардиографии, плетизмографии, акселерационной плетизмографии, стресс-тестов, а также коронарный кальций. Чаще всего применялись офисные и лабораторные показатели, данные кардиовизуализации и лекарственная терапия [9].

Подчеркивается важная роль мобильных, облачных и телемедицинских технологий. Архитектуры мобильных и облачных систем могут быть основаны как на МО, так и других принципах ИИ. Наиболее часто используемыми классификаторами, по данным исследования, были: метод ближайших соседей (k-nearest neighbor), опорных векторов (support vector machine), сверточные НС (convolutional neural network), алгоритмы Naïve Bayes и Random Forest,

«дерево решений» (decision tree). Нередко для построения прогнозных моделей применяется сочетание алгоритмов («ансамбль»). Оценка эффективности мобильных и облачных систем анализируется с помощью таких параметров, как чувствительность, специфичность, точность, критерий F1, статистическая значимость, шкала Зилберга, AUC. Для минимизации риска необъективных прогнозных оценок ключевое значение имеет оптимальный выбор вычисляемых классов. В целом авторы находят интеллектуальные методы оценки ССР успешными и связывают будущее с мобильными и облачными ИИ-технологиями. Сочетание изображений визуализирующих методов с традиционными ФР обеспечивает наибольшую стабильность при оценке ССР в необлачных и облачных интеллектуальных системах [9].

Остановимся на работах, демонстрирующих возможности применения ИИ для стратификации ССР. Е.В. Жданова и Е.В. Рубцова сообщают об интересном опыте внедрения интеллектуальной системы в работу участкового терапевта [13]. На основе данных 1 778 электронных амбулаторных карт с помощью методов МО система обучена выявлению ФР ССЗ с использованием входных данных, сформированных ранее при любом обращении человека в медицинское учреждение (профилактические и периодические медицинские осмотры, плановая диспансеризация, обращение к узким специалистам и т. д.). В результате система выявила дополнительные, ранее неучтенные ФР у 11,5% пациентов очень высокого и 12,7% лиц высокого ССР. Впервые высокий риск ССЗ обнаружен у 29 человек. Полученный опыт демонстрирует возможность практического применения интеллектуальных систем для дополнительного выявления среди населения групп высокого риска ССЗ в условиях реальной медицинской практики.

В.В. Грибова с коллегами обсуждают вопросы внедрения в систему здравоохранения технологии гибридного ИИ, разрабатываемой на основе облачной платформы IACPaaS, позволяющей использовать информацию из различных источников и форматов для прогнозирования индивидуальных рисков развития ССЗ. Методы МО включают ИНС, Weibull-регрессию и логистическую регрессию. Результатом является гибридная технология оценки рисков, ключевая особенность которой заключается в ее масштабируемости за счет возможности подключения новых микросервисов. Система может применяться для решения научных и практических задач [14].

A.M. Alaa и соавт. разработали интеллектуальную систему прогнозирования ССР AutoPrognosis, в которой из множества алгоритмов автоматически выбираются оптимальные [15]. Исследованы данные 423 604 пациентов из UK Biobank, не имевших ССЗ на начало проспективного наблюдения. Использованы семь методов ввода пропущенных значений, девять алгоритмов отбора информативных признаков, 20 классификаторов. При применении тех же исходных данных, что и FRS, созданная модель демонстрировала более высокую способность к дискриминации (AUC = 0,744) по сравнению с FRS (0,724) и моделью пропорциональных рисков Кокса (0,734). Добавление 104 лабораторных и 369 прочих клинических признаков сопровождалось повышением AUC до 0,774 по сравнению с моделью Кокса с теми же переменными (0,758). Ведущими предикторами сердечно-сосудистых событий в полной модели были возраст, курение и привычный темп ходьбы.

S.F. Weng и соавт. исследовали возможность четырех различных алгоритмов МО (Random Forest, логистическая регрессия, Gradient Boosting Machine, ИНС) в прогнозировании 10-летнего инцидента сердечно-сосудистых событий и провели сравнение со шкалой риска ACC/AHA (Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца) [16]. Основу исследования составили данные проспективного когортного наблюдения 378 256 пациентов семейной врачебной практики. Проанализированы стандартные клинические данные. Вычисляемым классом был ССР 7,5% (критерий начала приема статинов). Инцидент сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет составил 6,6%. По сравнению со шкалой ACC/AHA (AUC = 0,728) алгоритмы МО были более точными: Random Forest +1,7%, логистическая регрессия +3,2%, Gradient Boosting Machine +3,3%, ИНС +3,6%. Прирост показателя корректной классификации методом ИНС составил 7,6%. Данные исследования указывают на то, что использование технологий МО значительно повышает точность вычисления ССР и увеличивает показатели корректной классификации. В результате применения технологии больше лиц могло бы получить пользу от профилактического вмешательства и избежать ненужного лечения.

M.B. Matheson с коллегами использовали алгоритм Random Survival Forest для выявления предикторов 6-летнего инцидента ССЗ среди 155 108 жителей Японии в возрасте >40 лет [17]. С использованием 20 наиболее информативных признаков исследуемый алгоритм продемонстрировал хорошую эффективность (AUC>82%). Наличие ССЗ в анамнезе, возраст, гипотензивная терапия, HbA1c, глюкоза крови натощак и липопротеиды высокой плотности были наиболее влиятельными предикторами.

M. Schrempf с соавт. разработали модели на основе МО для прогнозирования 5-летнего риска больших кардиальных событий [18]. Анализировались данные электронных медицинских карт более 128 тыс. пациентов. В результате процедуры отбора получено 826 информативных признаков. Наилучшие характеристики на тестовом наборе данных показал алгоритм Random Forest с AUC = 0,88.

Группа авторов во главе с J.A. Quesada сравнили 15 моделей МО со шкалами SCORE и REGICOR в

отношении эффективности прогнозирования 5-летнего ССР, используя данные 38 527 участников испанской когорты ESCARVAL RISK [19]. Величина AUC при применении REGICOR и SCORE составила 0,63. По сравнению с ними семь методов МО показали более высокие прогностическую способность, чувствительность и специфичность. Наиболее эффективными оказались алгоритмы «квадратичный дискриминантный анализ» (AUC = 0,7086), Naive Bayes (AUC = 0,7084) и ИНС (AUC = 0,7042).

В рамках когортного исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) I.A. Kakadiaris и соавт., используя данные 13-летнего наблюдения 6 459 респондентов и метод опорных векторов, разработали прогнозную модель, включающую те же входные данные, что и шкала ССР ACC/AHA. Созданная модель демонстрировала AUC 0,94 против 0,72 (ACC/AHA), при ее применении было бы назначено меньше статинов и пропущено меньше сердечно-сосудистых событий, чем при использовании калькулятора ACC/AHA [20].

K. Mehrabani-Zeinabad и коллеги разработали и сравнили классификационные модели для прогнозирования инцидента ССЗ на основе данных 16-летнего наблюдения 5 432 участников исследования Isfahan Cohort Study (Иран) [21]. Построение моделей осуществлялось на основе 385 переменных с использованием технологий Bayes additive regression trees, BARTm, «квадратичный дискриминантный анализ». Все классификаторы справились со своей задачей: основные различия между ними касались соотношения чувствительности и специфичности. Делается вывод о том, что прогностическая модель, разработанная на специфических данных отдельного региона, является ценным инструментом для скрининга и первичной профилактики ССЗ в данном конкретном регионе.

Д.В. Гаврилов и соавт. на основе данных 4 363 участников Фремингемского исследования и ИНС разработали и исследовали свойства прогнозной модели 10-летнего ССР WML.CVD.Score [22]. Входящие признаки включали пол, возраст, систолическое АД, холестерин, курение, индекс массы тела, частоту сердечных сокращений. Модель протестирована на внешнем наборе данных, включающем информацию о 411 представителях российской популяции. На тестовой выборке разработанная модель демонстрировала точность 79,07% и AUC 0,86 по сравнению с 0,81 для шкалы SCORE.

K. Tsarapatsani с коллегами использовали клинические ФР ССЗ и биохимические данные 2 943 респондентов для прогнозирования 10-летнего риска смерти от ССЗ с помощью моделей МО: логистическая регрессия, метод опорных векторов, Random Forest, Naive Bayes, Extreme Grading Boosting и AdaBoost [23]. Логистическая регрессия оказалась наиболее надежным алгоритмом – с точностью 72,2%.

Исследовательская группа под руководством В.А. Невзоровой разработала и изучила точность моделей прогнозирования 5-летнего ССР по данным исследования ЭССЕ-РФ. Использовались данные 2 131 респондента, социально-демографические, биометрические, лабораторные показатели. Применяемые алгоритмы включали логистическую и Weibull-регрессию, стохастический градиентный бустинг. При использовании возраста, пола, факта курения, систолического АД, уровня общего холестерина разработанные модели были более эффективными, чем SCORE. Включение в состав предикторов С-реактивного белка, глюкозы, NT-proNBP и частоты сердечных сокращений повышало точность прогноза методом логистической регрессии. Ведущими предикторами были возраст, общий холестерин, NT-proNBP, С-реактивный белок и глюкоза [24].

Использование для стратификации риска генетической информации может способствовать переходу к более эффективной диагностике и персонифицированной профилактике. Исследования показывают, что ишемическая болезнь сердца имеет значительную наследственную обусловленность с полигенной архитектурой [25]. В настоящее время для прогнозирования инцидента ССЗ могут успешно применяться полигенные шкалы риска (Polygenic Risk Score, PRS). Ценную информацию можно получить также при анализе экспрессии генов и протеинов, серьезное влияние на которые оказывают окружающая среда и образ жизни человека. Значительные перспективы имеют «омиксные» технологии. Такие функциональные данные дополняют информацию о генотипе и позволяют более детально определить причинные гены заболевания [26].

J. Stainfeldt с группой авторов исследовали модель 10-летнего ССР NeuralCVD, разработанную на основе ИНС, полигенной и клинической информации [27]. Анализировались данные 395 713 лиц с ССЗ из когорты UK Biobank. Эффективность модели сравнивалась со шкалами SCORE, ASCVD, QRISK3 и моделью пропорционального риска Кокса. Полученная модель демонстрировала улучшение в отношении показателей дискриминации и классификации риска. Авторы делают вывод о возможности использования полученной модели для оценки траектории ССР в рамках первичной профилактики.

D. Gola с соавт. сравнили PRS, логистическую регрессию, метод опорных векторов, алгоритмы Naive Bayes, Random Forest и Gradient Boost в отношении эффективности прогнозирования статуса ишемической болезни сердца [25]. Проанализированы данные 7 736 случаев ишемической болезни сердца и 6 774 контрольных случаев. Выявлено, что более эффективно поставленные задачи осуществляла PRS (AUC = 0,92, 50 633 локуса) по сравнению с методом опорных векторов и алгоритмом Naive Bayes (AUC ~0,81), а также методами

Random Forest и Gradient Boost (AUC ~0,75). Авторы пришли к выводу, что на текущий момент по эффективности прогнозирования ишемической болезни сердца PRS превосходит методы МО.

J. Rigdon и S. Basu провели ретроспективное исследование, целью которого было определить, влияют ли крайне ограниченные сведения о питании населения на прогнозирование риска смертности от ССЗ [28]. Использованы данные опроса более 40 тыс. участников исследования NHANES, собранные с 1999 по 2011 г., алгоритмы Gradient Boosting Machines и Random Forest. Установлено, что стандартная модель Кокса без учета диетических факторов переоценивала риск смерти от ССЗ почти в два раза, тогда как исследуемые модели в сочетании с диетическими данными улучшали дискриминацию (AUC = 0,93 против 0,87).

Прогнозирование субклинического атеросклероза

Добавление информации о субклиническом атеросклерозе к существующим моделям ССР становится все более привлекательной идеей. На текущий момент не разработаны единые подходы к формированию целевой группы населения, в которой целенаправленно проводились бы такие обследования. Д.В. Гаврилов с коллегами при помощи методов МО разработали модель прогнозирования субклинического каротидного атеросклероза среди лиц с избыточным весом и ожирением. Для осуществления МО использована информация базы данных Webiomed, включающая в конечном варианте 447 записей, 28 информативных признаков. Применены алгоритмы МО Random Forest, AdaBoostClassifier и k-NN. Получена серия моделей с предсказательной способностью 75–97%, чувствительностью 77–92%, специфичностью 80–98%, AUC 0,88–0,97. Лучшие результаты показал алгоритм Random Forest (95, 92, 98% и 0,95, соответственно). Внедрение в практику таких алгоритмов может повысить качество прогнозирования ССР и оптимизировать систему профилактических мероприятий [29].

Группа авторов во главе с F. Sanchez-Cabo разработали модель, целью которой было прогнозирование наличия и степени субклинического атеросклероза среди лиц молодого возраста на основе рутинных, легко измеряемых параметров [30]. Использованы данные когортного исследования Progression of Early Subclinical Atherosclerosis, включавшие демографические данные, систолическое АД, общеклинические анализы крови, мочи, диетические факторы (всего 115 переменных). С помощью алгоритма Elastic Net был смоделирован композитный показатель субклинического атеросклероза, основанный на данных измерения коронарного кальция и двумерного ультразвукового исследования сонных артерий. Ведущими предикторами заболевания были возраст, Hba1C, отношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности, объем лейкоцитов и гемоглобин. Алгоритм помогает формировать целевую группу, в которой имеет смысл проведение визуализирующих исследований и лечебно-профилактических вмешательств.

J. Fan и соавт., используя данные 18 441 электронной медицинской записи, изучили эффективность различных технологии МО для прогнозирования субклинического каротидного атеросклероза. Применены рутинные клинические данные и алгоритмы: логистическая регрессия, Random Forest, «дерево решений», eXtreme Gradient Boosting, Naïve Bayes и K-Nearest Neighbour. Наибольшую эффективность показала модель логистической регрессии (чувствительность 53,2%, специфичность 86,6%) [31].

Прогнозирование возникновения кардиоваскулярных факторов риска

R. Poplin с коллегами на основе данных 284 335 пациентов и методов глубокого МО разработали модели, позволяющие прогнозировать наличие ФР и ССР по изображению сетчатки глаза. Получены относительно точные прогнозные оценки таких факторов, как возраст (с точностью до 3 лет), пол (AUC = 0,97), курение (AUC = 0,71), систолическое АД (с точностью до 11 мм рт. ст.), неблагоприятные сердечно-сосудистые события (AUC = 0,70). Замечено, что обученными моделями принимались в расчет изображения таких анатомических ориентиров, как диск зрительного нерва и кровеносные сосуды [32].

Артериальная гипертензия

На текущий момент много работ адресовано проблеме АГ. Возможность предвидеть риск развития гипертонии может способствовать разработке эффективных профилактических стратегий [33]. C. Ye с группой авторов разработали и исследовали проспективную модель инцидента эссенциальной АГ в течение года [34]. Использованы данные электронных медицинских карт, на основе которых сформирована ретроспективная (n = 823 627) и проспективная (n = 680 810) когорты. Для отбора информативных признаков и построения модели применен алгоритм XGBoost. Прогностическая мощность моделей по данным AUC составила 0,917 и 0,870 в ретроспективной и проспективной когортах соответственно. Сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, ССЗ, психические заболевания и социально-экономические детерминанты были ведущими факторами возникновения эссенциальной АГ. Прогностическая модель доступна для использования в режиме реального времени.

H. Kanegae и соавт. на основе МО разработали и исследовали модель прогнозирования развития АГ [33]. Использованы данные медицинского осмотра 18 258 нормотензивных жителей Японии за 2005–2016 гг.,

записанные в момент постановки диагноза АГ и двух предыдущих ежегодных визитов. Проведено сравнение алгоритмов XGBoost и Ensemble с логистической регрессией. Обучающая и тестируемая выборки составили 75 и 25% соответственно. AUC в тестируемой когорте составил 0,877, 0,881 и 0,859 для моделей XGBoost, Ensemble и «логистическая регрессия» соответственно. Ведущими предикторами АГ были систолическое АД за год до постановки диагноза, индекс массы тела, возраст, вес, уровень аланинаминотрансферазы и глюкозы до постановки диагноза. Полученные данные могут быть использованы для выявления группы риска и проведения немедикаментозной профилактики гипертонии.

Sakr S. и соавт. провели исследование по сравнению эффективности различных методов МО в прогнозировании 10-летнего инцидента АГ на основе данных тредмил-теста [35]. Использованы данные 23 095 пациентов, прошедших по направлению врача обследование на беговой дорожке Henry Ford Health Systems в период с 1991 по 2009 г. Проанализированы гемодинамические показатели, диагноз, клинические и лабораторные данные. Тестируемые технологии МО включали алгоритмы LogitBoost, Bayesian Network classifier, Locally Weighted Naive Bayes, Random Tree Forest, ИНС и метод опорных векторов. Отобраны наиболее информативные признаки: возраст, число МЕТ, систолическое АД в покое, пиковое диастолическое АД, диастолическое АД в покое, ишемическая болезнь сердца. Алгоритм Random Tree Forest показал наилучшую производительность (AUC = 0,93), превосходя остальные методы МО. Авторы подчеркивают важность сравнительной оценки производительности разных алгоритмов МО.

S. Huang с коллегами изучили факторы риска и разработали модель прогнозирования АГ для сельских жителей старше 35 лет на основе ИНС [36]. Использованы данные перекрестного исследования 3 054 респондентов (2 438 – обучающая, 616 – тестируемая выборки). При сравнении с логистической регрессией прогностическая мощность ИНС была выше (AUC = 0,90 против 0,73).

Значительные перспективы связывают с применением технологий МО для анализа генетических причин АГ. E. Held и соавт. исследовали возможность применения метода опорных векторов для прогнозирования риска АГ на основе генотипа, данных экспрессии генов и редких вариантов. При сравнении алгоритма с логистической регрессией не выявлено радикальных различий в производительности. По мере увеличения количества генов прогностическая способность моделей значительно снижалась. Линейный метод опорных векторов показал более устойчивую производительность при включении дополнительных генов [37].

Z. Pei и соавт. построили модель прогнозирования риска АГ на основе метода опорных векторов с включением группы экологических и генетических факторов [38]. Использованы данные эпидемиологического исследования, состоящие из 1 200 наблюдений. На этапе предобработки отобрано 9 экологических и 12 генетических информативных признаков. Метод опорных векторов с функцией Лапласа прогнозировал риск гипертонии наиболее точно, при этом модель, учитывающая обе группы факторов, была более эффективной по сравнению с учетом каждой группы по отдельности.

Li C. с группой авторов на основе МО разработали модели для выявления лиц с высоким риском развития АГ [39]. Использованы данные 965 респондентов, включающие клинические параметры и генетическую информацию (однонуклеотидные полиморфизмы). С помощью метода опорных векторов построены две модели для прогнозирования систолического и диастолического АД (AUC = 0,673 и 0,817 соответственно). Предикторами систолического АД были возраст, индекс массы тела, окружность талии, физические нагрузки (раз в неделю), гипертония в анамнезе у родителей и полиморфизм rs7305099. Предикторами диастолического АД, в свою очередь, были вес, употребление алкоголя, физические упражнения (раз в неделю), триглицериды, гипертония в анамнезе у родителей и полиморфизмы rs5193, rs7305099 и rs3889728.

Семейная гиперхолестеринемия

Значительный интерес представляет возможность выявления среди больших групп населения лиц с семейной гиперхолестеринемией. По данным, полученным в США, в 90% случаев заболевание остается не выявленным. Улучшение прогноза при семейной гиперхолестеринемии возможно при своевременных диагностике и лечении. K.D. Myers с соавт. на основе данных 939 пациентов с семейной гиперхолестеринемией и 83 136 контрольных случаев разработали модель FIND FH и опробовали ее на больших наборах данных – 170 млн и 174 тыс. человек [40]. Используя модель с точностью AUC = 0,89, авторы выявили 1 331 759 случаев из 170 416 201 в национальной базе данных и 866 случаев из 173 733 в базе данных системы здравоохранения, подозрительных на наличие семейной гиперхолестеринемии. Среди отмеченных случаев экспертами рассмотрены случайные выборки (45 и 103 из двух баз данных соответственно) и применены клинические критерии диагностики семейной гиперхолестеринемии. Из них 87% из национальной базы данных и 77% из базы данных системы здравоохранения были отнесены к категории лиц с достаточно высокой вероятностью данного заболевания, предполагающей проведение дальнейших диагностики и лечения. Результаты исследования показали, что модель FIND FH успешно применима к большим и разрозненным базам данных из разных медицинских учреждений.

Избыточный вес

S. Zhang и соавт. исследовали возможность прогнозирования избыточного веса в возрасте трех лет с помощью технологий МО на основе 16 253 записей осмотров педиатра в возрасте 6 нед., 8 мес. и 2 лет. Метод опорных векторов и Байесовские методы МО справились с поставленной задачей более эффективно, чем логистическая регрессия, демонстрируя показатель корректной классификации 55–60%. Субоптимальные результаты авторы объясняют сложностью причин, приводящих к избыточному весу и ожирению, включающих не только данные врачебного осмотра, но и генетические, социологические, психологические факторы. Для получения более производительных моделей необходимо, по-видимому, принимать в расчет большее число признаков [41].

Интересные результаты получены T.M. Dugan с коллегами, которые исследовали возможность прогнозирования детского ожирения на основе данных, регистрируемых в рамках действующей педиатрической системы поддержки принятия врачебных решений. Использованы 167 признаков, собранных во время нескольких плановых визитов до 2-летнего возраста, включающие данные опроса родителей, физикального осмотра, социально-демографические переменные. Применен широкий ряд технологий МО, из которых наибольшую точность (~85%) показали Random Tree, Random Forest и ID3. Ведущим предиктором ожирения был избыточный вес в возрасте до двух лет. Исследование продемонстрировало возможность использования информации, обрабатываемой действующей системой поддержки принятия врачебных решений, для построения достаточно точной модели прогнозирования ожирения у детей [42].

R. Hammond и соавт. использовали данные 25 945 электронных записей и в общей сложности 19 290 входных признаков для разработки прогностической модели ожирения в возрасте 5 лет. Применяемые алгоритмы включали Random Forest, Gradient Boosting, логистическая регрессия (L1-LR) и LASSO-регрессия. Установлено, что индекс массы тела в возрасте 19–24 мес. и ~2 лет был наиболее важной характеристикой для прогнозирования. Наилучшим алгоритмом признана LASSO-регрессия с AUC = 0,817 в модели для девочек и 0,761 для мальчиков [43].

Метаболический синдром

Группа авторов во главе с H. Shin на основе алгоритмов логистической регрессии, CART («дерево решений»), Random Forest, Extreme Gradient Boosting и TabNet, а также данных 70 370 человек разработали модели для прогнозирования метаболического синдрома (MetS) [44]. Из 17 кандидатов с помощью моделей выбрано четыре ключевых признака: пол, окружность талии, систолическое и диастолическое АД. Синтетические признаки, рассчитанные на основе АД и окружности талии, были ведущими предикторами MetS независимо от классификатора. «Дерево решений» признано лучшей моделью MetS: для нее требовалось наименьшее количество признаков, при этом точность прогнозирования не слишком уступала другим моделям.

F. Hosseini-Esfahani и коллеги использовали модель Random Forest для изучения наиболее значимых предикторов 3-летнего инцидента MetS в Тегеране, включая диетические факторы. Проанализирована когорта, состоящая из 3 048 респондентов старше 20 лет [45]. По данным использованного алгоритма и логистической регрессии, ведущими предикторами инцидента MetS были диабет в анамнезе, высокий индекс массы тела, пожилой возраст, мужской пол и низкое потребление мононенасыщенных жирных кислот.

Использование электрокардиографических данных

В настоящее время становится ясным, что ЭКГ содержит в себе намного больше информации, чем предполагалось ранее. Значительный интерес связан с возможностью использования электрокардиографической информации, не относящейся к электрической активности сердца и обычно не распознаваемой в рамках традиционных подходов к интерпретации ЭКГ [2]. С помощью технологий МО активно развиваются два направления: прогнозирование риска заболеваний на основе «нормальной» ЭКГ и выявление специфических, клинически значимых ЭКГ-фенотипов.

Определенные успехи достигнуты при использовании технологий МО для выявления лиц с повышенным риском ФП [2]. Разработаны интеллектуальные ЭКГ-системы, способные с приемлемой точностью определять высокий риск развития ФП на основе анализа синусового ритма [2], что открывает возможности для целенаправленной профилактики данного заболевания. Продемонстрирована более высокая точность обнаружения ФП при использовании методов глубокого МО по сравнению с сертифицированными кардиологами. Важно отметить, что нейронные сети могут помочь в скрининге ФП, даже если она отсутствует на момент обследования [6].

Ю.А. Челебаева сообщает о разработке нейросетевой модели определения признаков ФП, действующей на основе обработки сигналов кардиоритмограммы. Разработанная модель отличается высокой достоверностью, незначительными аппаратными затратами и может применяться в составе систем мониторинга сердечного ритма как в госпитальных условиях, так и для профилактики и ранней диагностики ФП [46].

Z.I. Attia с группой авторов на основе 650 тыс. записей ЭКГ (180 тыс. пациентов) разработали глубокую НС, способную выявлять лиц с риском ФП при анализе синусового ритма [47]. Такой подход был эффективным, если ФП регистрировалась в те-

чение 31 дня после анализа синусового ритма. Глубокая НС показала чувствительность 79% и специфичность 79,5% с дальнейшим увеличением до 82,3 и 83,4% соответственно при анализе нескольких кардиограмм одного и того же пациента. Показана возможность прогнозирования инцидента ФП в течение года после анализа синусового ритма [48].

Значительный интерес представляют возможности анализа ЭКГ-сигнала с носимых устройств. На текущий момент разработано множество ЭКГ-систем на базе смартфонов. В недавней публикации B.P. Yan и соавт. показано, что фотоплетизмографический метод регистрации ЭКГ со встроенной камеры смартфона является достаточно чувствительным и специфичным для выявления ФП [49]. Наиболее изучен алгоритм выявления ФП Kardia (AliveCor), демонстрирующий высокую негативную предсказательную ценность [6]. В рамках исследования Apple Heart Study проведено проспективное наблюдение 419 тыс. участниками, использующими смарт-часы Apple [50]. Информация о сердечном ритме регистрировалась с помощью фотоплетизмографического датчика, и если запись интерпретировалась алгоритмом как вероятная ФП, проводился 7-дневный скрининг ЭКГ с помощью присланного по почте ЭКГ-пластыря. Из 2 161 участника (0,52%), получившего уведомление о неправильном сердечном ритме, 450 участников (21%) вернули свои ЭКГ-пластыри для анализа, при этом ФП присутствовала на 34% возвращенных записей. В аналогичном исследовании Huawei Heart Study у 190 тыс. респондентов сердечный ритм отслеживался с помощью фотоплетизмографического датчика смарт-часов Huawei [51]. Из 424 участников (0,23%), у которых на основе автоматической интерпретации возникло подозрение на ФП, 262 человека (62%) были эффективно прослежены с помощью 12 отведений или холтеровской ЭКГ. Из них у 227 (87%) подтвердилось наличие ФП. J. Ramesh и коллеги сообщают о разработке глубокой НС, способной выявлять ФП с высокой диагностической точностью как по данным ЭКГ, так и фотоплетизмографическим записям [52].

Примеры данных исследований демонстрируют значительный потенциал, но также и ограничения использования смарт-технологий в популяционных скрининговых программах. Одним из серьезных недостатков такого подхода является потеря контакта со значительным числом участников проспективного наблюдения. По способности интерпретации плетизмографических ЭКГ-сигналов глубокие НС превосходят стандпртные методы МО. Тем не менее существует ряд проблем при анализе ЭКГ методом глубокого МО [6]. Поскольку большинство алгоритмов выявления ФП основано на распознавании абсолютно нерегулярных интервалов R–R, современные системы могут с достаточно высокой вероятностью пропускать случаи трепетания предсердий. Несмотря на то что трепетание предсердий зачастую проявляется клинически и поэтому чаще диагностируется стандартными методами, оба нарушения ритма сопряжены с одинаковым риском тромбоэмболических осложнений, и гиподиагностика может подрывать доверие к надежности таких алгоритмов. Так, в недавней статье S. Sager с группой авторов сообщено о возможности обучения глубокой НС правильному определению как ФП, так и истмус-зависимой (типичной) формы трепетания предсердий [53]. На текущий момент влияние данных технологий на жесткие конечные точки мало изучено в проспективных исследованиях.

Проводятся исследования по использованию электрокардиографических данных для выявления бессимптомной дисфункции левого желудочка. В частности, такие модели уже разработаны на основе традиционных и сверточных ИНС [54], а также алгоритма Random Forest [55]. Исследование EAGLE показало принципиальную возможность выявления низкой фракции выброса при внедрении интеллектуальных систем интерпретации ЭКГ в учреждения первичного звена здравоохранения [2]. Продемонстрирована возможность использования МО для диагностики и фенотипирования синдрома удлиненного интервала QT [56], прогнозирования источника желудочковых аритмий [57], выявления гипертрофической кардиомиопатии [58], гипокалиемии [59] и даже возраста и пола [60].

Y.S. Baek с коллегами разработали алгоритм глубокого МО, позволяющий измерять «ЭКГ-возраст» на основе стандартной ЭКГ (12 отведений) и данных проспективного наблюдения [61]. Использованы данные 425 051 ЭКГ, записанные в период 2006–2021 гг. Тестирование глубокой НС проведено на отдельной выборке 97 058 ЭКГ. После поправок на факторы коморбидности у пациентов с «ЭКГ-возрастом», превышающим паспортный возраст на 6 и более лет, наблюдалась более высокая смертность от всех причин (ОР = 1,60), чаще отмечены конечные точки (ОР = 1,91). Среди лиц с «ЭКГ-возрастом» на 6 и более лет ниже паспортного выявлена обратная зависимость (ОР = 0,82 и 0,78, соответственно). Выявлены заметные изменения интервала PQ, длительности комплекса QRS, интервала QT и QTc, происходящие по мере увеличения ЭКГ-возраста. Разработанный метод может способствовать повышению эффективности первичной профилактики и медицинского обслуживания.

Управление факторами риска

Г.Г. Рапаков с группой авторов применили технологии МО (CRT) для анализа взаимосвязей психосоциальных и поведенческих ФР ССЗ [62]. С помощью использованных алгоритмов формируются решающие правила и определяется целевая группа населения для

адресной коррекции факторов, связанных с повышенным АД. В настоящее время развиваются технологии МО, помогающие управлять пищевым поведением. Так, A. Myers с коллегами на основе сверточной НС создали google-приложение Im2Calories, позволяющее получить информацию о составе и калорийности пищевого продукта по его изображению [10].

I. Weber и P. Achananuparp использовали находящиеся в свободном доступе дневники питания более 4 тыс. пользователей мобильного приложения MyFitnessPal для обучения алгоритма (метод опорных векторов) различать успешную и неуспешную диету (ниже и выше указанных пользователем ежедневных целевых калорий соответственно), и проанализировали диетические факторы, влияющие на два данных класса [63]. Выявлено, что употребление растительного и сливочного масла, фастфуда, десертов и свинины вместо птицы было связано с превышением цели по калориям. Более того, в выходные дни наблюдалось сокращение числа пользовательских записей о питании, когда пользователи чаще всего «превышали» цель по калориям.

G. Spanakis и коллеги использовали данные приложения для фитнеса ThinkSlim и алгоритм «дерево решений» для анализа связей между отдельными состояниями здоровых лиц с лишним весом (местоположение, активность, бодрость, расслабленность, грусть, скука, стресс, гнев, беспокойство) и диетическими предпочтениями, реализуемыми в то же самое время. Алгоритм классифицирует группы лиц с похожим пищевым поведением и использует полученную информацию для предупреждения пользователей о наступлении отдельных состояний, которые могут привести к нездоровому пищевому поведению [10].

Проблемы применения искусственного интеллекта

Осознание траекторий и пределов развития технологий ИИ является одной из наиболее острых проблем нашего времени. Концептуальные вопросы взаимодействия человека и ИИ обсуждаются в монографии под редакцией академика РАН В.А. Лекторского [64]. В работе подчеркивается, что научное определение ИИ на текущий момент недостаточно разработано и понимается по-разному даже внутри профессионального сообщества [64]. В 2021 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила руководство, в котором обсуждаются этические и правовые вопросы разработки, внедрения и использования ИИ. В частности, обращается внимание на недопустимость переоценки пользы ИИ для здоровья, этические проблемы сбора и использования медицинских данных, предвзятость алгоритмов, кибербезопасность [2].

Существуют барьеры, затрудняющие внедрение технологий ИИ в сфере здравоохранения. Для успешного практического применения модель, основанная на ИИ, должна быть способна производить точные результаты на основе новых данных. Другой проблемой является «закрытость» внутренних алгоритмов (например, ИНС), при использовании которых ни пользователь, ни разработчик не имеют достаточного представления о том, почему система делает тот или иной «правильный» вывод. В случае, когда искусственная интеллектуальная система рекомендует человеку определенные действия, и он не может понять, на основании чего дается такого рода рекомендация, он перестает воспринимать себя в качестве самостоятельной личности, не понимает смысла своих действий, не осознает ответственности за результат [64]. Для преодоления этой проблемы быстро развиваются технологии объяснимого ИИ (eXplainable artificial intelligence, XAI), например, GradCAM и SHAP [2].

Другая задача состоит в том, что модель, основанная на ИИ, должна быть способна производить правильное решение в ответ на широкий спектр входных данных, записанных в различных ситуациях, отличных от обучающей выборки. На текущий момент не существует общепринятого способа безопасной интеграции больших данных между различными учреждениями, что затрудняет выяснение того, обладает ли интеллектуальная система такими свойствами. Для преодоления данной проблемы рассматривается возможность использования блокчейн-технологий. Поднимается вопрос и защиты конфиденциальности персональных данных. Использование ИИ может способствовать идентификации личности. К примеру, человек не может идентифицировать личность по ЭКГ, в то время как хорошо обученная модель, вероятно, способна извлечь такую информацию, как возраст и пол. Данные особенности требуют тщательной проработки с точки зрения безопасности. Несмотря на в целом оптимистичное отношение к технологиям ИИ, значительным препятствием к внедрению таких систем в сфере здравоохранения, по мнению экспертов, на сегодня остаются недостаточный опыт и отсутствие законодательной базы [2].

Заключение

В статье рассмотрены основные направления применения технологий МО в сфере первичной профилактики ССЗ, показаны примеры решения с их помощью научных и практических задач. В настоящее время изучается возможность использования МО для прогнозирования как суммарного ССР, так и риска возникновения ССЗ, в том числе каротидного атеросклероза и др. Кроме традиционных ФР в модели МО интегрируются данные опросников, врачебного осмотра, лабораторных показателей, ЭКГ, кардиовизуализации, сведений о принимаемом лечении, геномные и протеомные признаки. Обращает внимание разнообразие применяемых методов МО. Наиболее часто прибегают к таким классификаторам,

как Random Forest, метод опорных векторов, ИНС. Проводятся сравнения с традиционными статистическими методами (логистическая регрессия, модель Кокса). Нередко применяется ансамбль методов МО, позволяющий использовать лучшие черты каждого алгоритма. Часто применяется процедура отбора информативных признаков. Многие алгоритмы МО демонстрируют прирост точности прогноза по отношению к действующим шкалам, но однозначного лидера на текущий момент не прослеживается. На ранних стадиях развития находятся технологии глубокого МО. Много внимания уделяется мобильным, облачным и телемедицинским технологиям. Они открывают новые возможности для сбора, хранения и полезного применения медицинских данных и могут вывести профилактику ССЗ на новый уровень. Есть примеры использования мобильных технологий МО для управления ФР, в частности пищевым поведением. Ожидается существенное влияние таких технологий на практику скрининга ФП уже в ближайшем будущем. С их помощью станет возможным использование для стратификации риска данных кардиовизуализации, добавление которых к традиционным ФР позволяет получить наиболее оптимальные оценки риска. Вместе с тем обращается внимание на такие проблемы, как недопустимость переоценки роли ИИ в технологиях здравоохранения, предвзятость алгоритмов, этические аспекты сбора и использования медицинских данных. Серьезной задачей является обеспечение кибербезопасности.

Практическая применимость моделей МО и их влияние на конечные точки на текущий момент изучены недостаточно. Значительным препятствием к внедрению технологий МО в сфере здравоохранения, по мнению экспертов, являются недостаточный опыт их применения и отсутствие законодательной базы.

Конфликт интересов

В.С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Брагин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Х. Ваизов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Кузьмичкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Трубачева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Брагин Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0875-3301

Ваизов Валерий Харисович, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0004-7717

Кавешников Артём Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4743-1989

Кузьмичкина Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории регистров

Author Information Form

Kaveshnikov Vladimir S., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Bragin Dmitry S., Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0875-3301

Vaizov Valeriy Kh., PhD, Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0004-7717

Kaveshnikov Artyom V., Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4743-1989

Kuzmichkina Maria A., PhD, Research Associate, Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech

сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5587-3947

Трубачева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук заместитель директора по научно-организационной работе, руководитель отдела популяционной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1063-7382

Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5587-3947

Trubacheva Irina A., PhD, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Head of Population Cardiology Department, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1063-7382

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Суворова Е.И., Худяков М.Б. . Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(2): 156–166. doi: 10.20996/1819–6446–201814–2–156–166.

2. Nakamura T., Sasano T. Artificial intelligence and cardiology: Current status and perspective. J. Cardiol. 2022; 79(3): 326–333. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.11.017.

3. Hykin S.S. Neural Networks: A Comprehensive Foundation, 2nd Ed. USA:Prentice Hall; 1999. P. 842. ISBN: 0132733501.

4. Cho S.Y., Kim S.H., Kang S.H., Lee K.J., Choi D., Kang S., Park S.J., Kim T., Yoon C.H., Youn T.J, Chae IH.Pre-existing and machine learning-based models for cardiovascular risk prediction. Sci. Rep. 2021; 11(1): 8886. doi: 10.1038/s41598–021–88257-w.

5. Char D.S., Shah N.H., Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care – Addressing Ethical Challenges. N. Engl. J. Med. 2018; 378(11): 981–983. doi: 10.1056/NEJMp1714229.

6. Wegner F.K., Plagwitz L., Doldi F., Ellermann C., et al. Machine learning in the detection and management of atrial fibrillation. Clin. Res. Cardiol. 2022; 111(9): 1010–1017. doi: 10.1007/s00392–022–02012–3.

7. Javaid A., Zghyer F., Kim C., Spaulding E.M., Isakadze N., Ding J., Kargillis D., Gao Y., Rahman F., Brown D.E., Saria S., Martin S.S., Kramer C.M., Blumenthal R.S., Marvel F.A. Medicine 2032: The future of cardiovascular disease prevention with machine learning and digital health technology. Am. J. Prev. Cardiol. 2022; 12: 100379. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100379.

8. Kononenko I. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. Artif. Intell. Med. 2001; 23(1): 89–109. doi: 10.1016/s0933–3657(01)00077-x.

9. Suri J.S., Bhagawati M., Paul S., Protogerou A.D., Sfikakis P.P., Kitas G.D., Khanna N.N., Ruzsa Z., Sharma A.M., Saxena S., Faa G., Laird J.R., Johri A.M., Kalra M.K., Paraskevas K.I., Saba L. A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine Learning Paradigms: A Narrative Review. Diagnostics. (Basel). 2022; 12(3): 722. doi: 10.3390/diagnostics12030722.

10. Vilne B., Ķibilds J., Siksna I., Lazda I., Valciņa O., Krūmiņa A. Could Artificial Intelligence/Machine Learning and Inclusion of Diet-Gut Microbiome Interactions Improve Disease Risk Prediction? Case Study: Coronary Artery Disease. Front. Microbiol. 2022; 13: 627892. doi: 10.3389/fmicb.2022.627892.

11. Patel S.A., Winkel M., Ali M.K., Narayan K.M. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. Ann. Intern. Med. 2015; 163(4): 245–53. doi: 10.7326/M14–1753.

12. Liu W., Laranjo L., Klimis H., Chiang J., Yue J., Marschner S., Quiroz J.C., Jorm L., Chow C.K. Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart. J. Qual. Care Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart. J. Qual. Care. Clin. Outcomes. 2023; 9(4): 310–322. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad017.

13. Жданова Е.В., Рубцова Е.В. Опыт внедрения пилотного проекта "искусственный интеллект" в работе участкового терапевта на территории ямало-ненецкого автономного округа: пилотное одномоментное скрининговое обсервационное ис-

следование. Кубанский научный медицинский вестник. 2022; 29(4): 14–31. doi: 10.25207/1608–6228–2022–29–4–14–31.

14. Грибова В.В., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Петряева М.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А., Костерин В.В. Гибридная технология оценки рисков и прогнозирования в кардиологии. Врач и информационные технологии. 2022; 3: 24–35. doi: 10.25881/18110193_2022_3_24.

15. Alaa A.M., Bolton T., Di Angelantonio E., Rudd J.H.F. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. PLoS. One. 2019; 14(5): e0213653. doi: 10.1371/journal.pone.0213653.

16. Weng S.F., Reps J., Kai J., Garibaldi J.M. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? PLoS. One. 2017; 12(4): e0174944. doi: 10.1371/journal.pone.0174944.

17. Matheson M.B., Kato Y., Baba S., Cox C., Lima J.A.C., Ambale-Venkatesh B. Cardiovascular Risk Prediction Using Machine Learning in a Large Japanese Cohort. Circ. Rep. 2022; 4(12): 595–603. doi: 10.1253/circrep.CR-22–0101.

18. Schrempf M., Kramer D., Jauk S., Veeranki S.P.K., Leodolter W., Rainer P.P. Machine Learning Based Risk Prediction for Major Adverse Cardiovascular Events. Stud. Health. Technol. Inform. 2021; 279: 136–143. doi: 10.3233/SHTI210100.

19. Quesada J.A., Lopez-Pineda A., Gil-Guillén V.F., Durazo-Arvizu R., Orozco-Beltrán D., López-Domenech A., Carratalá-Munuera C. Machine learning to predict cardiovascular risk. Int. J. Clin. Pract. 2019; 73(10): e13389. doi: 10.1111/ijcp.13389.

20. Kakadiaris I.A., Vrigkas M., Yen A.A., Kuznetsova T., Budoff M., Naghavi M. Machine Learning Outperforms ACC / AHA CVD Risk Calculator in MESA. J. Am. Heart. Assoc. 2018; 7(22): e009476. doi: 10.1161/JAHA.118.009476.

21. Mehrabani-Zeinabad K., Feizi A., Sadeghi M., Roohafza H., Talaei M., Sarrafzadegan N. Cardiovascular disease incidence prediction by machine learning and statistical techniques: a 16-year cohort study from eastern Mediterranean region. BMC. Med. Inform. Decis. Mak. 2023; 23(1): 72. doi: 10.1186/s12911–023–02169–5.

22. Гаврилов Д.В., Серова Л.М., Корсаков И.Н., Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Кузнецова Т.Ю. Предсказание сердечно-сосудистых событий при помощи комплексной оценки факторов риска с использованием методов машинного обучения. Врач. 2020; 31(5): 41–46. doi: 10.29296/25877305–2020–08.

23. Tsarapatsani K., Sakellarios A.I., Pezoulas V.C., Tsakanikas V.D., Kleber M.E., Marz W., Michalis L.K., Fotiadis D.I. Machine Learning Models for Cardiovascular Disease Events Prediction. Annu. Int. Conf. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. 2022; 2022: 1066–1069. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871121.

24. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Костерин В.В., Присеко Л.Г. Методы машинного обучения в прогнозировании рисков 5-летней смертности (по данным исследования ЭССЕ-РФ в приморском крае). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(1): 34–42. doi: 10.15829/1728–8800–2022–2908.

25. Gola D., Erdmann J., Müller-Myhsok B., Schunkert H. Polygenic risk scores outperform machine learning methods in predicting coronary artery disease status. Genet. Epidemiol. 2020; 44(2): 125–138. doi: 10.1002/gepi.22279.

26. Westerlund A.M., Hawe J.S., Heinig M., Schunkert H. Risk Prediction of Cardiovascular Events by Exploration of Molecular Data with Explainable Artificial Intelligence. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(19): 10291. doi: 10.3390/ijms221910291.

27. Steinfeldt J., Buergel T., Loock L., Kittner P., Ruyoga G., Zu Belzen J.U., Sasse S., Strangalies H., Christmann L., Hollmann N., Wolf B., Ference B., Deanfield J., Landmesser U., Eils R. Neural network-based integration of polygenic and clinical information: development and validation of a prediction model for 10-year risk of major adverse cardiac events in the UK Biobank cohort. Lancet Digit Health. 2022; 4(2): e84-e94. doi: 10.1016/S2589–7500(21)00249–1.

28. Rigdon J., Basu S. Machine learning with sparse nutrition data to improve cardiovascular mortality risk prediction in the USA using nationally randomly sampled data. BMJ. Open. 2019; 9(11): e032703. doi: 10.1136/bmjopen-2019–032703.

29. Гаврилов Д.В., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Корсаков И.Н. Прогнозирование наличия субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением при помощи модели машинного обучения. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(4): 40–47. doi: 10.15829/1560–4071–2022–4871.

30. Sánchez-Cabo F., Rossello X., Fuster V., Benito F., Manzano J.P., Silla J.C., Fernández-Alvira J.M., Oliva B., Fernández-Friera L., López-Melgar B., Mendiguren J.M., Sanz J., Ordovás J.M., Andrés V., Fernández-Ortiz A., Bueno H., Ibáñez B., García-Ruiz J.M., Lara-Pezzi E. Machine Learning Improves Cardiovascular Risk Definition for Young, Asymptomatic Individuals. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 76(14): 1674–1685. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.017.

31. Fan J., Chen M., Luo J., Yang S., Shi J., Yao Q., Zhang X., Du S., Qu H., Cheng Y., Ma S., Zhang M., Xu X., Wang Q., Zhan S. The prediction of asymptomatic carotid atherosclerosis with electronic health records: a comparative study of six machine learning models. BMC. Med. Inform. Decis. Mak. 2021; 21(1): 115. doi: 10.1186/s12911–021–01480–3.

32. Poplin R., Varadarajan A.V., Blumer K., Liu Y., McConnell M.V., Corrado G.S., Peng L., Webster D.R. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. Nat. Biomed. Eng. 2018; 2(3): 158–164. doi: 10.1038/s41551–018–0195–0.

33. Kanegae H., Suzuki K., Fukatani K., Ito T., Harada N., Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2020; 22(3): 445–450. doi: 10.1111/jch.13759.

34. Ye C., Fu T., Hao S., Zhang Y., Wang O., Jin B., Xia M., Liu M., Zhou X., Wu Q., Guo Y., Zhu C., Li Y.M., Culver D.S., Alfreds S.T., Stearns F., Sylvester K.G., Widen E., McElhinney D., Ling X. Prediction of Incident Hypertension Within the Next Year: Prospective Study Using Statewide Electronic Health Records and Machine Learning. J. Med. Internet. Res. 2018; 20(1): e22. doi: 10.2196/jmir.9268.

35. Sakr S., Elshawi R., Ahmed A., Qureshi W.T., Brawner C., Keteyian S., Blaha M.J., Al-Mallah M.H. Using machine learning on cardiorespiratory fitness data for predicting hypertension: The Henry Ford ExercIse Testing (FIT) Project. PLoS. One. 2018; 13(4): e0195344. doi: 10.1371/journal.pone.0195344.

36. Huang S., Xu Y., Yue L., Wei S., Liu L., Gan X., Zhou S., Nie S. Evaluating the risk of hypertension using an artificial neural network method in rural residents over the age of 35 years in a Chinese area. Hypertens. Res. 2010; 33(7): 722–6. doi: 10.1038/hr.2010.73.

37. Held E., Cape J., Tintle N. Comparing machine learning and logistic regression methods for predicting hypertension using a combination of gene expression and next-generation sequencing data. BMC. Proc. 2016; 10(Suppl 7): 141–145. doi: 10.1186/s12919–016–0020–2.

38. Pei Z., Liu J., Liu M., Zhou W., Yan P., Wen S., Chen Y. Risk-Predicting Model for Incident of Essential Hypertension Based on Environmental and Genetic Factors with Support Vector Machine. Interdiscip. Sci. 2018; 10(1): 126–130. doi: 10.1007/s12539–017–0271–2.

39. Li C., Sun D., Liu J., Li M., Zhang B., Liu Y., Wang Z., Wen S., Zhou J. A Prediction Model of Essential Hypertension Based on Genetic and Environmental Risk Factors in Northern Han Chinese. Int. J. Med. Sci. 2019; 16(6): 793–799. doi: 10.7150/ijms.33967.

40. Myers K.D., Knowles J.W., Staszak D., Shapiro M.D., Howard W., Yadava M., Zuzick D., Williamson L., Shah N.H., Banda J.M., Leader J., Cromwell W.C., Trautman E., Murray M.F., Baum S.J., Myers S., Gidding S.S., Wilemon K., Rader D.J. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. Lancet. Digit. Health. 2019; 1(8): e393-e402. doi: 10.1016/S2589–7500(19)30150–5.

41. Zhang S., Tjortjis C., Zeng,X. Qiao H., Buchan I., Keane J. Comparing data mining methods with logistic regression in childhood obesity prediction. Inf Syst Front 11, 449–460 (2009). doi:10.1007/s10796-009-9157-0

42. Dugan T.M., Mukhopadhyay S., Carroll A., Downs S. Machine Learning Techniques for Prediction of Early Childhood Obesity. Appl. Clin. Inform. 2015; 6(3): 506–20. doi: 10.4338/ACI-2015–03-RA-0036.

43. Hammond R., Athanasiadou R., Curado S., Aphinyanaphongs Y., Abrams C., Messito M.J., Gross R., Katzow M., Jay M., Razavian N., Elbel B. Predicting childhood obesity using electronic health records and publicly available data. PLoS. One. 2019; 14(4): e0215571. doi: 10.1371/journal.pone.0215571.

44. Shin H., Shim S., Oh S. Machine learning-based predictive model for prevention of metabolic syndrome. PLoS. One. 2023; 18(6): e0286635. doi: 10.1371/journal.pone.0286635.

45. Hosseini-Esfahani F., Alafchi B., Cheraghi Z., Doosti-Irani A., Mirmiran P., Khalili D., Azizi F. Using Machine Learning Techniques to Predict Factors Contributing to the Incidence of Metabolic Syndrome in Tehran: Cohort Study. JMIR. Public.

Health. Surveill. 2021; 7(9): e27304. doi: 10.2196/27304.

46. Челебаева Ю.А. Разработка нейросетевой модели определения признаков мерцательной аритмии для подсистемы обработки сигналов кардиоритмограммы. Биомедицинская радиоэлектроника. 2021; 24(4): 97–106. doi: 10.18127/j15604136–202104–13.

47. Attia Z.I., Noseworthy P.A., Lopez-Jimenez F., Asirvatham S.J., Deshmukh A.J., Gersh B.J., Carter R.E., Yao X., Rabinstein A.A., Erickson B.J., Kapa S., Friedman P.A. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet. 2019; 394(10201): 861–867. doi: 10.1016/S0140–6736(19)31721–0.

48. Raghunath S., Pfeifer J.M., Ulloa-Cerna A.E., Nemani A., Carbonati T., Jing L., vanMaanen D.P., Hartzel D.N., Ruhl J.A., Lagerman B.F., Rocha D.B., Stoudt N.J., Schneider G., Johnson K.W., Zimmerman N., Leader J.B., Kirchner H.L., Griessenauer C.J., Hafez A., Good C.W., Fornwalt B.K., Haggerty C.M. Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation From the 12-Lead ECG and Help Identify Those at Risk of Atrial Fibrillation-Related Stroke. Circulation. 2021; 143(13): 1287–1298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047829.

49. Yan B.P., Lai W.H.S., Chan C.K.Y., Chan S.C., Chan L.H., Lam K.M., Lau H.W., Ng C.M., Tai L.Y., Yip K.W., To O.T.L., Freedman B., Poh Y.C., Poh M.Z. Contact-Free Screening of Atrial Fibrillation by a Smartphone Using Facial Pulsatile Photoplethysmographic Signals. J. Am. Heart. Assoc. 2018; 7(8): e008585. doi: 10.1161/JAHA.118.008585.

50. Perez M.V., Mahaffey K.W., Hedlin H., Rumsfeld J.S., Garcia A., Ferris T., Balasubramanian V., Russo A.M., Rajmane A., Cheung L., Hung G., Lee J., Kowey P., Talati N., Nag D., Gummidipundi S.E., Beatty A., Hills M.T., Desai S., Granger C.B., Desai M., Turakhia M.P.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med. 2019; 381(20): 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.

51. Guo Y., Wang H., Zhang H., Liu T., Liang Z., Xia Y., Yan L., Xing Y., Shi H., Li S., Liu Y., Liu F., Feng M., Chen Y., Lip G.Y.H.; MAFA II Investigators.Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74(19): 2365–2375. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.019.

52. Ramesh J., Solatidehkordi Z., Aburukba R., Sagahyroon A. Atrial Fibrillation Classification with Smart Wearables Using Short-Term Heart Rate Variability and Deep Convolutional Neural Networks. Sensors. (Basel). 2021; 21(21): 7233. doi: 10.3390/s21217233.

53. Sager S., Bernhardt F., Kehrle F., Merkert M., Potschka A., Meder B., Katus H., Scholz E. Expert-enhanced machine learning for cardiac arrhythmia classification. PLoS. One. 2021; 16(12): e0261571. doi: 10.1371/journal.pone.0261571.

54. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W., McCoy R.G., Thacher T.D., Behnken E.M., Bernard M.E., Rosas S.L., Akfaly A., Misra A., Molling P.E., Krien J.S., Foss R.M., Barry B.A., Siontis K.C., Kapa S., Pellikka P.A., Lopez-Jimenez F., Attia Z.I., Shah N.D., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. Nat. Med. 2021; 27(5): 815–819. doi: 10.1038/s41591–021–01335–4.

55. Potter E.L., Rodrigues C.H.M., Ascher D.B., Abhayaratna W.P., Sengupta P.P., Marwick T.H. Machine Learning of ECG Waveforms to Improve Selection for Testing for Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. JACC. Cardiovasc. Imaging. 2021; 14(10): 1904–1915. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.020.

56. Bos J.M., Attia Z.I., Albert D.E., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Use of Artificial Intelligence and Deep Neural Networks in Evaluation of Patients With Electrocardiographically Concealed Long QT Syndrome From the Surface 12-Lead Electrocardiogram. JAMA. Cardiol. 2021; 6(5): 532–538. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7422.

57. Nakamura T., Nagata Y., Nitta G., Okata S., Nagase M., Mitsui K., Watanabe K., Miyazaki R., Kaneko M., Nagamine S., Hara N., Lee T., Nozato T., Ashikaga T., Goya M., Sasano T. Prediction of premature ventricular complex origins using artificial intelligence-enabled algorithms. Cardiovasc. Digit. Health. J. 2021; 2(1): 76–83. doi: 10.1016/j.cvdhj.2020.11.006.

58. Ko W.Y., Siontis K.C., Attia Z.I., Carter R.E., Kapa S., Ommen S.R., Demuth S.J., Ackerman M.J., Gersh B.J., Arruda-Olson A.M., Geske J.B., Asirvatham S.J., Lopez-Jimenez F., Nishimura R.A., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Detection of Hypertrophic Cardiomyopathy Using a Convolutional Neural Network-Enabled Electrocardiogram. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(7): 722–733. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.030.

59. Attia Z.I., DeSimone C.V., Dillon J.J., Sapir Y., Somers V.K., Dugan J.L., Bruce C.J., Ackerman M.J., Asirvatham S.J., Striemer B.L., Bukartyk J., Scott C.G., Bennet K.E., Ladewig D.J., Gilles E.J., Sadot D., Geva A.B., Friedman P.A. Novel Bloodless Potassium Determination Using a Signal-Processed Single-Lead ECG. J. Am. Heart. Assoc. 2016; 5(1): e002746. doi: 10.1161/JAHA.115.002746.

60. Attia Z.I., Friedman P.A., Noseworthy P.A., Lopez-Jimenez F., Ladewig D.J., Satam G., Pellikka P.A., Munger T.M., Asirvatham S.J., Scott C.G., Carter R.E., Kapa S. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2019; 12(9): e007284. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007284.

61. Baek Y.S., Lee D.H., Jo Y., Lee S.C., Choi W., Kim D.H. Artificial intelligence-estimated biological heart age using a 12-lead electrocardiogram predicts mortality and cardiovascular outcomes. Front. Cardiovasc. Med. 2023; 10: 1137892. doi: 10.3389/fcvm.2023.1137892.

62. Рапаков Г.Г., Банщиков Г.Т., Горбунов В.А., Ударатин А.В. Использование методов машинного обучения при коррекции поведенческих факторов риска в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник череповецкого государственного университета. 2020; 4 (97): 54–68. doi: 10.23859/1994–0637–2020–4–97–5.

63. Weber I., Achananuparp P. Insights from machine-learned diet success prediction. Pac. Symp. Biocomput. 2016; 21: 540–51.

64. Лекторский В.А., Васильев С.Н., Макаров В.Л., Хабриева Т.Я., Кокошин А.А., Ушаков Д.В., Валуева Е.А., Дубровский Д.И., Черниговская Т.В., Семёнов А.Л., Зискин К.Е., Любимов А.П., Целищев В.В., Алексеев А.Ю.Человек и системы искусственного интеллекта / Под ред. акад. РАН В.А. Лекторского. СПб.: Издательство «Юридический центр»; 2022. 328 с. ISBN: 978-5-94201-835-1.

REFERENCES

1. Kontsevaya A.V., Drapkina O.M., Balanova Y.A., Imaeva A.E., Suvorova E.I., Khudyakov M.B. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14(2): 156–166. doi: 10.20996/1819–6446–201814–2–156–166. (In Russian)

2. Nakamura T., Sasano T. Artificial intelligence and cardiology: Current status and perspective. J. Cardiol. 2022; 79(3): 326–333. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.11.017.

3. Hykin S.S. Neural Networks: A Comprehensive Foundation, 2nd Ed. USA:Prentice Hall; 1999. P. 842. ISBN: 0132733501.

4. Cho S.Y., Kim S.H., Kang S.H., Lee K.J., Choi D., Kang S., Park S.J., Kim T., Yoon C.H., Youn T.J, Chae IH.Pre-existing and machine learning-based models for cardiovascular risk prediction. Sci. Rep. 2021; 11(1): 8886. doi: 10.1038/s41598–021–88257-w.

5. Char D.S., Shah N.H., Magnus D. Implementing Machine Learning in Health Care – Addressing Ethical Challenges. N. Engl. J. Med. 2018; 378(11): 981–983. doi: 10.1056/NEJMp1714229.

6. Wegner F.K., Plagwitz L., Doldi F., Ellermann C., et al. Machine learning in the detection and management of atrial fibrillation. Clin. Res. Cardiol. 2022; 111(9): 1010–1017. doi: 10.1007/s00392–022–02012–3.

7. Javaid A., Zghyer F., Kim C., Spaulding E.M., Isakadze N., Ding J., Kargillis D., Gao Y., Rahman F., Brown D.E., Saria S., Martin S.S., Kramer C.M., Blumenthal R.S., Marvel F.A. Medicine 2032: The future of cardiovascular disease prevention with machine learning and digital health technology. Am. J. Prev. Cardiol. 2022; 12: 100379. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100379.

8. Kononenko I. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. Artif. Intell. Med. 2001; 23(1): 89–109. doi: 10.1016/s0933–3657(01)00077-x.

9. Suri J.S., Bhagawati M., Paul S., Protogerou A.D., Sfikakis P.P., Kitas G.D., Khanna N.N., Ruzsa Z., Sharma A.M., Saxena S., Faa G., Laird J.R., Johri A.M., Kalra M.K., Paraskevas K.I., Saba L.

A Powerful Paradigm for Cardiovascular Risk Stratification Using Multiclass, Multi-Label, and Ensemble-Based Machine Learning Paradigms: A Narrative Review. Diagnostics. (Basel). 2022; 12(3): 722. doi: 10.3390/diagnostics12030722.

10. Vilne B., Ķibilds J., Siksna I., Lazda I., Valciņa O., Krūmiņa A. Could Artificial Intelligence/Machine Learning and Inclusion of Diet-Gut Microbiome Interactions Improve Disease Risk Prediction? Case Study: Coronary Artery Disease. Front. Microbiol. 2022; 13: 627892. doi: 10.3389/fmicb.2022.627892.

11. Patel S.A., Winkel M., Ali M.K., Narayan K.M. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. Ann. Intern. Med. 2015; 163(4): 245–53. doi: 10.7326/M14–1753.

12. Liu W., Laranjo L., Klimis H., Chiang J., Yue J., Marschner S., Quiroz J.C., Jorm L., Chow C.K. Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart. J. Qual. Care Machine-learning versus traditional approaches for atherosclerotic cardiovascular risk prognostication in primary prevention cohorts: a systematic review and meta-analysis. Eur. Heart. J. Qual. Care. Clin. Outcomes. 2023; 9(4): 310–322. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad017.

13. Zhdanova E.V., Rubtsova E.V. Implementing an artificial intelligence system in the work of general practitioner in the yamalo-nenets autonomous okrug: pilot cross-sectional screening observational study. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2022; 29(4): 14–31. doi: 10.25207/1608–6228–2022–29–4–14–31. (In Russian)

14. Gribova V.V., Geltser B.I., Shakhgeldyan K.I., Petryaeva M.V., Shalfeeva E.A., Kosterin V.V. Hybrid technology of risk assessment and prognosis in cardiology. Information technologies for the Physician. 2022; 3: 24–35. doi: 10.25881/18110193_2022_3_24. (In Russian)

15. Alaa A.M., Bolton T., Di Angelantonio E., Rudd J.H.F. Cardiovascular disease risk prediction using automated machine learning: A prospective study of 423,604 UK Biobank participants. PLoS. One. 2019; 14(5): e0213653. doi: 10.1371/journal.pone.0213653.

16. Weng S.F., Reps J., Kai J., Garibaldi J.M. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? PLoS. One. 2017; 12(4): e0174944. doi: 10.1371/journal.pone.0174944.

17. Matheson M.B., Kato Y., Baba S., Cox C., Lima J.A.C., Ambale-Venkatesh B. Cardiovascular Risk Prediction Using Machine Learning in a Large Japanese Cohort. Circ. Rep. 2022; 4(12): 595–603. doi: 10.1253/circrep.CR-22–0101.

18. Schrempf M., Kramer D., Jauk S., Veeranki S.P.K., Leodolter W., Rainer P.P. Machine Learning Based Risk Prediction for Major Adverse Cardiovascular Events. Stud. Health. Technol. Inform. 2021; 279: 136–143. doi: 10.3233/SHTI210100.

19. Quesada J.A., Lopez-Pineda A., Gil-Guillén V.F., Durazo-Arvizu R., Orozco-Beltrán D., López-Domenech A., Carratalá-Munuera C. Machine learning to predict cardiovascular risk. Int. J. Clin. Pract. 2019; 73(10): e13389. doi: 10.1111/ijcp.13389.

20. Kakadiaris I.A., Vrigkas M., Yen A.A., Kuznetsova T., Budoff M., Naghavi M. Machine Learning Outperforms ACC / AHA CVD Risk Calculator in MESA. J. Am. Heart. Assoc. 2018; 7(22): e009476. doi: 10.1161/JAHA.118.009476.

21. Mehrabani-Zeinabad K., Feizi A., Sadeghi M., Roohafza H., Talaei M., Sarrafzadegan N. Cardiovascular disease incidence prediction by machine learning and statistical techniques: a 16-year cohort study from eastern Mediterranean region. BMC. Med. Inform. Decis. Mak. 2023; 23(1): 72. doi: 10.1186/s12911–023–02169–5.

22. Gavrilov D., Serova L., Korsakov I., Gusev A., Novitskij R.E., Kuznetsova T.Ju. Cardiovascular diseases prediction by integrated risk factors assessment by means of machine learning. Vrach. 2020; 31(5): 41–46. doi: 10.29296/25877305–2020–08. (In Russian)

23. Tsarapatsani K., Sakellarios A.I., Pezoulas V.C., Tsakanikas V.D., Kleber M.E., Marz W., Michalis L.K., Fotiadis D.I. Machine Learning Models for Cardiovascular Disease Events Prediction. Annu. Int. Conf. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. 2022; 2022: 1066–1069. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871121.

24. Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Shakhgeldyan K.I., Geltser B.I., Kosterin V.V., Priseko L.G.Machine learning for predicting 5-year mortality risks: data from the ESSE-RF study in primorsky krai. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022; 21(1): 34–42. doi: 10.15829/1728–8800–2022–2908. (In Russian)

25. Gola D., Erdmann J., Müller-Myhsok B., Schunkert H. Polygenic risk scores outperform machine learning methods in predicting coronary artery disease status. Genet. Epidemiol. 2020; 44(2): 125–138. doi: 10.1002/gepi.22279.

26. Westerlund A.M., Hawe J.S., Heinig M., Schunkert H. Risk Prediction of Cardiovascular Events by Exploration of Molecular Data with Explainable Artificial Intelligence. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22(19): 10291. doi: 10.3390/ijms221910291.

27. Steinfeldt J., Buergel T., Loock L., Kittner P., Ruyoga G., Zu Belzen J.U., Sasse S., Strangalies H., Christmann L., Hollmann N., Wolf B., Ference B., Deanfield J., Landmesser U., Eils R. Neural network-based integration of polygenic and clinical information: development and validation of a prediction model for 10-year risk of major adverse cardiac events in the UK Biobank cohort. Lancet Digit Health. 2022; 4(2): e84-e94. doi: 10.1016/S2589–7500(21)00249–1.

28. Rigdon J., Basu S. Machine learning with sparse nutrition data to improve cardiovascular mortality risk prediction in the USA using nationally randomly sampled data. BMJ. Open. 2019; 9(11): e032703. doi: 10.1136/bmjopen-2019–032703.

29. Gavrilov D.V., Kuznetsova T.YU., Druzhilov M.A., Korsakov I.N. Predicting the subclinical carotid atherosclerosis in overweight and obese patients using a machine learning model. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(4): 40–47. doi: 10.15829/1560–4071–2022–4871. (In Russian)

30. Sánchez-Cabo F., Rossello X., Fuster V., Benito F., Manzano J.P., Silla J.C., Fernández-Alvira J.M., Oliva B., Fernández-Friera L., López-Melgar B., Mendiguren J.M., Sanz J., Ordovás J.M., Andrés V., Fernández-Ortiz A., Bueno H., Ibáñez B., García-Ruiz J.M., Lara-Pezzi E. Machine Learning Improves Cardiovascular Risk Definition for Young, Asymptomatic Individuals. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 76(14): 1674–1685. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.017.

31. Fan J., Chen M., Luo J., Yang S., Shi J., Yao Q., Zhang X., Du S., Qu H., Cheng Y., Ma S., Zhang M., Xu X., Wang Q., Zhan S. The prediction of asymptomatic carotid atherosclerosis with electronic health records: a comparative study of six machine learning models. BMC. Med. Inform. Decis. Mak. 2021; 21(1): 115. doi: 10.1186/s12911–021–01480–3.

32. Poplin R., Varadarajan A.V., Blumer K., Liu Y., McConnell M.V., Corrado G.S., Peng L., Webster D.R. Prediction of cardiovascular risk factors from retinal fundus photographs via deep learning. Nat. Biomed. Eng. 2018; 2(3): 158–164. doi: 10.1038/s41551–018–0195–0.

33. Kanegae H., Suzuki K., Fukatani K., Ito T., Harada N., Kario K. Highly precise risk prediction model for new-onset hypertension using artificial intelligence techniques. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2020; 22(3): 445–450. doi: 10.1111/jch.13759.

34. Ye C., Fu T., Hao S., Zhang Y., Wang O., Jin B., Xia M., Liu M., Zhou X., Wu Q., Guo Y., Zhu C., Li Y.M., Culver D.S., Alfreds S.T., Stearns F., Sylvester K.G., Widen E., McElhinney D., Ling X. Prediction of Incident Hypertension Within the Next Year: Prospective Study Using Statewide Electronic Health Records and Machine Learning. J. Med. Internet. Res. 2018; 20(1): e22. doi: 10.2196/jmir.9268.

35. Sakr S., Elshawi R., Ahmed A., Qureshi W.T., Brawner C., Keteyian S., Blaha M.J., Al-Mallah M.H. Using machine learning on cardiorespiratory fitness data for predicting hypertension: The Henry Ford ExercIse Testing (FIT) Project. PLoS. One. 2018; 13(4): e0195344. doi: 10.1371/journal.pone.0195344.

36. Huang S., Xu Y., Yue L., Wei S., Liu L., Gan X., Zhou S., Nie S. Evaluating the risk of hypertension using an artificial neural network method in rural residents over the age of 35 years in a Chinese area. Hypertens. Res. 2010; 33(7): 722–6. doi: 10.1038/hr.2010.73.

37. Held E., Cape J., Tintle N. Comparing machine learning and logistic regression methods for predicting hypertension using a combination of gene expression and next-generation sequencing data. BMC. Proc. 2016; 10(Suppl 7): 141–145. doi: 10.1186/s12919–016–0020–2.

38. Pei Z., Liu J., Liu M., Zhou W., Yan P., Wen S., Chen Y. Risk-Predicting Model for Incident of Essential Hypertension Based on Environmental and Genetic Factors with Support Vector Machine. Interdiscip. Sci. 2018; 10(1): 126–130. doi: 10.1007/s12539–017–0271–2.

39. Li C., Sun D., Liu J., Li M., Zhang B., Liu Y., Wang Z., Wen S., Zhou J. A Prediction Model of Essential Hypertension Based on Genetic and Environmental Risk Factors in Northern Han Chinese. Int. J. Med. Sci. 2019; 16(6): 793–799. doi: 10.7150/ijms.33967.

40. Myers K.D., Knowles J.W., Staszak D., Shapiro M.D., Howard W., Yadava M., Zuzick D., Williamson L., Shah N.H., Banda J.M., Leader J., Cromwell W.C., Trautman E., Murray M.F., Baum S.J., Myers S., Gidding S.S., Wilemon K., Rader D.J. Precision screening

for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. Lancet. Digit. Health. 2019; 1(8): e393-e402. doi: 10.1016/S2589–7500(19)30150–5.

41. Zhang S., Tjortjis C., Zeng,X. Qiao H., Buchan I., Keane J. Comparing data mining methods with logistic regression in childhood obesity prediction. Inf Syst Front 11, 449–460 (2009). doi:10.1007/s10796-009-9157-0

42. Dugan T.M., Mukhopadhyay S., Carroll A., Downs S. Machine Learning Techniques for Prediction of Early Childhood Obesity. Appl. Clin. Inform. 2015; 6(3): 506–20. doi: 10.4338/ACI-2015–03-RA-0036.

43. Hammond R., Athanasiadou R., Curado S., Aphinyanaphongs Y., Abrams C., Messito M.J., Gross R., Katzow M., Jay M., Razavian N., Elbel B. Predicting childhood obesity using electronic health records and publicly available data. PLoS. One. 2019; 14(4): e0215571. doi: 10.1371/journal.pone.0215571.

44. Shin H., Shim S., Oh S. Machine learning-based predictive model for prevention of metabolic syndrome. PLoS. One. 2023; 18(6): e0286635. doi: 10.1371/journal.pone.0286635.

45. Hosseini-Esfahani F., Alafchi B., Cheraghi Z., Doosti-Irani A., Mirmiran P., Khalili D., Azizi F. Using Machine Learning Techniques to Predict Factors Contributing to the Incidence of Metabolic Syndrome in Tehran: Cohort Study. JMIR. Public. Health. Surveill. 2021; 7(9): e27304. doi: 10.2196/27304.

46. Chelebaeva YU.A. Development of neural network model for signs determination of atrial fibrillation for subsystem of cardiorhythmogram signals processing. Journal Biomedical Radioelectronics. 2021; 24(4): 97–106. doi: 10.18127/j15604136–202104–13. (In Russian)

47. Attia Z.I., Noseworthy P.A., Lopez-Jimenez F., Asirvatham S.J., Deshmukh A.J., Gersh B.J., Carter R.E., Yao X., Rabinstein A.A., Erickson B.J., Kapa S., Friedman P.A. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. Lancet. 2019; 394(10201): 861–867. doi: 10.1016/S0140–6736(19)31721–0.

48. Raghunath S., Pfeifer J.M., Ulloa-Cerna A.E., Nemani A., Carbonati T., Jing L., vanMaanen D.P., Hartzel D.N., Ruhl J.A., Lagerman B.F., Rocha D.B., Stoudt N.J., Schneider G., Johnson K.W., Zimmerman N., Leader J.B., Kirchner H.L., Griessenauer C.J., Hafez A., Good C.W., Fornwalt B.K., Haggerty C.M. Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation From the 12-Lead ECG and Help Identify Those at Risk of Atrial Fibrillation-Related Stroke. Circulation. 2021; 143(13): 1287–1298. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047829.

49. Yan B.P., Lai W.H.S., Chan C.K.Y., Chan S.C., Chan L.H., Lam K.M., Lau H.W., Ng C.M., Tai L.Y., Yip K.W., To O.T.L., Freedman B., Poh Y.C., Poh M.Z. Contact-Free Screening of Atrial Fibrillation by a Smartphone Using Facial Pulsatile Photoplethysmographic Signals. J. Am. Heart. Assoc. 2018; 7(8): e008585. doi: 10.1161/JAHA.118.008585.

50. Perez M.V., Mahaffey K.W., Hedlin H., Rumsfeld J.S., Garcia A., Ferris T., Balasubramanian V., Russo A.M., Rajmane A., Cheung L., Hung G., Lee J., Kowey P., Talati N., Nag D., Gummidipundi S.E., Beatty A., Hills M.T., Desai S., Granger C.B., Desai M., Turakhia M.P.; Apple Heart Study Investigators. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med. 2019; 381(20): 1909–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1901183.

51. Guo Y., Wang H., Zhang H., Liu T., Liang Z., Xia Y., Yan L., Xing Y., Shi H., Li S., Liu Y., Liu F., Feng M., Chen Y., Lip G.Y.H.; MAFA II Investigators.Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2019; 74(19): 2365–2375. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.019.

52. Ramesh J., Solatidehkordi Z., Aburukba R., Sagahyroon A. Atrial Fibrillation Classification with Smart Wearables Using Short-Term Heart Rate Variability and Deep Convolutional Neural Networks. Sensors. (Basel). 2021; 21(21): 7233. doi: 10.3390/s21217233.

53. Sager S., Bernhardt F., Kehrle F., Merkert M., Potschka A., Meder B., Katus H., Scholz E. Expert-enhanced machine learning for cardiac arrhythmia classification. PLoS. One. 2021; 16(12): e0261571. doi: 10.1371/journal.pone.0261571.

54. Yao X., Rushlow D.R., Inselman J.W., McCoy R.G., Thacher T.D., Behnken E.M., Bernard M.E., Rosas S.L., Akfaly A., Misra A., Molling P.E., Krien J.S., Foss R.M., Barry B.A., Siontis K.C., Kapa S., Pellikka P.A., Lopez-Jimenez F., Attia Z.I., Shah N.D., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. Nat. Med. 2021; 27(5): 815–819. doi: 10.1038/s41591–021–01335–4.

55. Potter E.L., Rodrigues C.H.M., Ascher D.B., Abhayaratna W.P., Sengupta P.P., Marwick T.H. Machine Learning of ECG Waveforms to Improve Selection for Testing for Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. JACC. Cardiovasc. Imaging. 2021; 14(10): 1904–1915. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.04.020.

56. Bos J.M., Attia Z.I., Albert D.E., Noseworthy P.A., Friedman P.A., Ackerman M.J. Use of Artificial Intelligence and Deep Neural Networks in Evaluation of Patients With Electrocardiographically Concealed Long QT Syndrome From the Surface 12-Lead Electrocardiogram. JAMA. Cardiol. 2021; 6(5): 532–538. doi: 10.1001/jamacardio.2020.7422.

57. Nakamura T., Nagata Y., Nitta G., Okata S., Nagase M., Mitsui K., Watanabe K., Miyazaki R., Kaneko M., Nagamine S., Hara N., Lee T., Nozato T., Ashikaga T., Goya M., Sasano T. Prediction of premature ventricular complex origins using artificial intelligence-enabled algorithms. Cardiovasc. Digit. Health. J. 2021; 2(1): 76–83. doi: 10.1016/j.cvdhj.2020.11.006.

58. Ko W.Y., Siontis K.C., Attia Z.I., Carter R.E., Kapa S., Ommen S.R., Demuth S.J., Ackerman M.J., Gersh B.J., Arruda-Olson A.M., Geske J.B., Asirvatham S.J., Lopez-Jimenez F., Nishimura R.A., Friedman P.A., Noseworthy P.A. Detection of Hypertrophic Cardiomyopathy Using a Convolutional Neural Network-Enabled Electrocardiogram. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(7): 722–733. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.030.

59. Attia Z.I., DeSimone C.V., Dillon J.J., Sapir Y., Somers V.K., Dugan J.L., Bruce C.J., Ackerman M.J., Asirvatham S.J., Striemer B.L., Bukartyk J., Scott C.G., Bennet K.E., Ladewig D.J., Gilles E.J., Sadot D., Geva A.B., Friedman P.A. Novel Bloodless Potassium Determination Using a Signal-Processed Single-Lead ECG. J. Am. Heart. Assoc. 2016; 5(1): e002746. doi: 10.1161/JAHA.115.002746.

60. Attia Z.I., Friedman P.A., Noseworthy P.A., Lopez-Jimenez F., Ladewig D.J., Satam G., Pellikka P.A., Munger T.M., Asirvatham S.J., Scott C.G., Carter R.E., Kapa S. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2019; 12(9): e007284. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007284.

61. Baek Y.S., Lee D.H., Jo Y., Lee S.C., Choi W., Kim D.H. Artificial intelligence-estimated biological heart age using a 12-lead electrocardiogram predicts mortality and cardiovascular outcomes. Front. Cardiovasc. Med. 2023; 10: 1137892. doi: 10.3389/fcvm.2023.1137892.

62. Rapakov G.G., Banshchikov G.T., Gorbunov V.A., Udaratin A.V. Using machine learning methods for the correction of behavioral risk factors for prevention of cardiovascular diseases. Cherepovets State University Bulletin. 2020; 4 (97): 54–68. doi: 10.23859/1994–0637–2020–4–97–5. (In Russioan)

63. Weber I., Achananuparp P. Insights from machine-learned diet success prediction. Pac. Symp. Biocomput. 2016; 21: 540–51.

64. Lektorsky V.A., Vassilyev S.N., Makarov V.L., Khabrieva T.Y., et al. Chelovek i sistemy' iskusstvennogo intellekta / Ed. acad. RAS V.A. Lektorsky. Saint Petersburg:Izdatel`stvo «Yuridicheskij czentr»; 2022. 328 c. (In Russian). ISBN: 978-5-94201-835-1.

Для цитирования: *Кавешников В.С., Брагин Д.С., Ваизов В.Х., Кавешников А.В., Кузьмичкина М.А., Трубачева И.А. Возможности применения технологий машинного обучения в сфере первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 109-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125*

To cite: *Kaveshnikov V.S., Bragin D.S., Vaizov V.Kh., Kaveshnikov A.V., Kuzmichkina M.A., Trubacheva I.A. Possibilities of applying machine learning technologies in the sphere of primary prevention of cardiovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 109-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125*

УДК 616.131-008.331.1:616.122]-092-07
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-126-135

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ ГИДРОПЕРИКАРДОМ

Е.В. Дрень, Н.К. Согоян, И.Н. Ляпина, Д.П. Голубовская, Т.Б. Печерина, 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

• Описан редкий случай экстремальной гипертрофической кардиомиопатии у пациента с комплексной кардиологической патологией, особенности ведения которого позволили дождаться этапа радикального хирургического лечения в виде трансплантации сердца. Статья будет полезна кардиологам, терапевтам и сердечно-сосудистым хирургам.

Резюме

В рамках клинического случая представлен портрет пациента с экстремальной гипертрофической кардиомиопатией, синдромом Вольфа – Паркинсона – Уайта и неспецифическим хроническим экссудативным перикардитом с рецидивирующим гидроперикардом идиопатического генеза. Данный случай актуален комплексным подходом – выбором как медикаментозного, так и интервенционного, хирургического способов лечения пациента с сочетанной кардиологической патологией, которые явились «мостом» для радикального лечения в виде ортотопической трансплантации сердца.

Ключевые слова Гипертрофическая кардиомиопатия • Идиопатический гидроперикард • Ортотопическая трансплантация сердца

Поступила в редакцию: *23.03.2023;* ***поступила после доработки:*** *13.04.2023;* ***принята к печати:*** *02.05.2023*

CLINICAL CASE OF A PATIENT WITH EXTREME HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND RECURRENT IDIOPATHIC TRANSUDATIVE PERICARDIAL EFFUSION

E.V. Dren', N.K. Sogoyan, I.N. Lyapina, D.P. Golubovskaya, T.B. Pecherina, O.L. Barbarash

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

Highlights

• We report a case of a patient with extreme hypertrophic cardiomyopathy and complex cardiac pathology undergoing heart transplantation. The article will be useful for cardiologists, therapists and cardiovascular surgeons.

Abstract

We present a case of a patient with extreme hypertrophic cardiomyopathy, Wolff–Parkinson–White syndrome and nonspecific chronic exudative pericardial effusion with recurrent idiopathic transudative pericardial effusion. This case involves several approaches to treatment – medication and surgery for treating a patient with combined cardiomyopathy and pericardial effusion, which served as a "bridge" for a later change inro radical treatment – orthotopic heart transplantation.

Keywords Hypertrophic cardiomyopathy • Idiopathic pericardial effusion • Orthotopic heart transplantation

Received: *23.03.2023;* ***received in revised form:*** *13.04.2023;* ***accepted:*** *02.05.2023*

Для корреспонденции: *Елена Владимировна Дрень, e.tolpekina.v@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Elena V. Dren`, e.tolpekina.v@mail.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Список сокращений

ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
МЖП – межжелудочковая перегородка
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – аутосомно-доминантное генетическое заболевание сердца, вызванное мутацией в генах белка саркомера, проявляющееся нарушением структурно-функциональных особенностей сердца. Распространенность ГКМП в общей популяции составляет 0,2–0,5% [1, 2]. Критериями обструктивной ГКМП, по данным национальных рекомендаций, считаются градиент давления выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) ≥30 мм рт. ст. в покое [1], критерием обструкции выводного тракта правого желудочка – градиент давления >16 мм рт. ст. в покое. Экстремальной определена ГКМП, при которой максимальная толщина стенки ЛЖ ≥30 мм, толщина стенки правого желудочка – 10 мм [1, 3]. Гипертрофия вызывает обструкцию ВТЛЖ, диастолическую дисфункцию ЛЖ, ишемию миокарда, митральную регургитацию, аритмическую и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [4]. Манифестация клинических проявлений возможна в любом возрасте. Средний возраст при постановке диагноза составляет 30–40 лет [5, 6].

Идентифицировано более 20 генов, связанных с развитием ГКМП [7]. У пациентов с ГКМП внезапная сердечно-сосудистая смерть обусловлена брадиаритмиями, желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков. Риск внезапной сердечно-сосудистой смерти без традиционных факторов риска составляет 5,9% за 10 лет [8].

В работе A.E. Abbas и коллег (2003) [9] распространенность перикардиального выпота от умеренного до большого у пациентов с ГКМП составляет около 4%. Как правило, избыток перикардиальной жидкости обусловлен ее повышенной продукцией после инфекционного/неинфекционного воспалительного процесса в перикарде, нарушением реабсорбции или оттока перикардиальной жидкости, включая сердечную недостаточность, легочную гипертензию, системные заболевания, гипоальбуминемию, уремию, гипотиреоз, заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания или состояния, связанные с повреждением сердца и крупных сосудов [10]. В исследовании S. Puwanant с соавт. (2022) [6] больные ГКМП, имевшие умеренный (1–2 см по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и большой (более 2 см) идиопатический выпот в перикарде, были моложе (49±16 лет) пациентов, у которых гидроперикард не выявлен или обнаружен малый выпот перикарда (63+16 лет) (p = 0,01). Также эта группа больных с большей вероятностью имела легочную гипертензию (90 против 40%; p<0,01), большую максимальную толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) (24±5 мм против 18±5 см, p<0,01), более высокое давление в правом предсердии (15±5 против 6±4 мм рт. ст., p<0,01). При этом ни у одного из этих пациентов не выявлено вышеуказанных возможных причин развития гидроперикарда. Анализ перикарда у лиц с массивным выпотом перикарда характеризовался неспецифическими гистологическими показателями, все пациенты показали транссудативные профили анализа. Является ли выпот перикарда совпадением или связан с ГКМП, остается неопределенным.

При обструктивной ГКМП хирургический метод лечения остается «золотым стандартом» (эффективность более чем у 90% пациентов). Редукцию МЖП выполняют пациентам с мягкой симптоматикой в случаях латентной обструкции. Ортотопическая трансплантация сердца рекомендована лицам с ГКМП, имеющим фракцию выброса ЛЖ менее 50%, симптомы III–IV функционального класса (ФК) по NYHA, выраженную диастолическую дисфункцию, неустранимые желудочковые аритмии, несмотря на оптимальную терапию. Посттрансплантационная выживаемость пациентов с ГКМП сходна с выживаемостью после трансплантации при других сердечно-сосудистых заболеваниях [11].

Данный случай демонстрирует успешное ведение молодого пациента с комплексной кардиологической патологией, включавшей ГКМП, нарушение ритма сердца и гидроперикард идиопатического генеза, которое привело к стабилизации состояния и позволило дождаться этапа радикального хирургического лечения в виде трансплантации сердца.

Описание клинического случая

Пациент *П.*, впервые обратился к кардиологу в 2006 г. в возрасте 20 лет с жалобами на повышенную утомляемость при привычной физической нагрузке, приступы учащенного сердцебиения, головокружение, повышение артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Исключен вторичный генез артериальной гипертензии. Выявлен синдром

Вольфа – Паркинсона – Уайта, в 2006 г. выполнена успешная радиочастотная аблация пучка Кента. В последующем значимые нарушения ритма и проводимости не обнаружены. Из анамнеза известно, что ранее у больного не диагностированы другие заболевания сердечно-сосудистой системы. Наследственность отягощена по ожирению, гипертонической болезни, другой кардиологической патологии у близких родственников нет.

В 2012 г. в возрасте 26 лет впервые возникли жалобы на боль за грудиной жгучего характера. В амбулаторный центр НИИ КПССЗ пациент обратился в 2014 г. в возрасте 28 лет с жалобами на боль за грудиной жгучего характера, возникающую при ускоренной ходьбе, одышку при физической нагрузке (II функциональный класс (ФК) по NYHA), выраженную потливость. В 2014 г. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) впервые выявлено утолщение МЖП, толщина МЖП в ВТЛЖ 2,4 см, утолщение задней стенки ЛЖ до 2,0 см, максимальный градиент давления в ВТЛЖ – 5 мм рт. ст. Зарегистрировано расхождение листков перикарда за боковой стенкой ЛЖ до 1,6 см, в области правого предсердия – 0,6 см (*таблица*). Коллегиально установлен диагноз: ГКМП,

Динамика показателей эхокардиографии
Changes in ECHO parameters

Показатель / Parameter	2014	10.09.2021	21.09.2021 (после перикардиоцентеза / after pericardiocentesis)	23.09.2021 (после фенестрации / after fenestration)	01.2022
ММ, г / MM, g	538	813	1 180	1 062	1 069
ИММ (г/м²) / MMI (g/m²)		337	492	450	459
МЖП, см / IVS, cm	1,9	2,6	4,2	4,7	4,7
ТЗСЛЖ, см / Posterior left ventricular wall thickness, cm	2	2,5	3,2	2,5	2,7
МЖП в ВОЛЖ, см / IVS in LVOT, cm	2,4	2,7	2,7	2,8	2,9
Градиент давления в ВОЛЖ, мм рт. ст. / Pressure gradient in LVOT, mmHg	5	5	8	5	7
Макс. градиент на уровне папиллярных мышц, мм рт. ст / Max. gradient at the level of papillary muscles, mmHg	6	18	19	8	18
ФВ ЛЖ / LVEF, %	67	62	61	71	63
ЛП, см / LA, cm	5	5	5,2	5	5,3
КДО, мл / EDV, mL	141	135	70	62	54
КСО, мл / ESV, mL	47	51	27	18	22
УО, мл / SV, mL	94	84	43	44	32
КДД, мм рт. ст. / EDP, mmHg	17,1	23,5	23,6	20,4	23,6
ВОПЖprox, см / RVOTprox, cm	1,8	2	2	2	1,8
ПП (4АС), см*см / RA, cm*cm	5,6*5,5	5,1*5,5	5*6,1	4,9*7	5,8*4,9
СДЛА, мм рт. ст. / SPAP, mmHg	24	30	44	36	43
Расхождение листков перикарда, см / Separation of layers of the pericardium, cm	За боковой стенкой ЛЖ / behind the lateral wall of the LV – 1,6; в области ПП / behind the RA – 0,6	За боковой стенкой ЛЖ / behind the lateral wall of the LV – 4,0; за задней стенкой ЛЖ / behind the back wall of the LV – 3,6; в области ПП / behind the RA – 3,5	За боковой стенкой ЛЖ / behind the lateral wall of the LV – 1,8	За боковой стенкой ЛЖ / behind the lateral wall of the LV – 0,5; в области ПП / behind the RA – 0,5	За всеми стенками ЛЖ, перед ПЖ / behind all walls of the LV, in front of the RV – 0,5

Примечание: *ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда; КДД – конечное диастолическое давление; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММ – масса миокарда; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография.*
Note: *EDP – end diastolic pressure; EDV – end diastolic volume; ESV – end systolic volume; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LV – left ventricle; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVOT – left ventricular outflow tract; MM – myocardial mass; MMI – myocardial mass index; RA – right atrium; RV – right ventricle; RVOT – right ventricular outflow tract; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; SV – stroke volume.*

гидроперикард без признаков сдавления. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение. Несмотря на сохраняющиеся жалобы, пациент до 2021 г. у кардиолога не наблюдался, лекарственные препараты не принимал.

В сентябре 2021 г. по скорой медицинской помощи пациент госпитализирован в НИИ КПССЗ с жалобами на одышку при бытовых физических нагрузках (III ФК по NYHA), снижение толерантности к физической нагрузке, выраженную потливость, учащение эпизодов жгучих болей за грудиной, возникающих при умеренной физической нагрузке. При объективном осмотре артериальное давление – до 150/90 мм рт. ст., индекс массы тела – 29 кг/м^2, приглушенные тоны сердца, функциональный систолический шум на аорте и в точке Боткина – Эрба. По данным электрокардиограммы – замедление внутрипредсердной проводимости, неполная блокада левой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации миокарда боковой стенки ЛЖ. По результатам ЭхоКГ в динамике от 2014 г. отмечено нарастание гипертрофии ЛЖ с увеличением толщины МЖП в выводной отдел ЛЖ до 4,2 см, а также появление легочной гипертензии и признаков сдавления на фоне гидроперикарда. Структура миокарда неоднородная, определена повышенная эхогенность эндокардиальной поверхности (*таблица*, рис. 1).

По данным мультиспиральной компьютерной томографии сердца без контрастирования от 10.09.2021 выявлена жидкость в полости перикарда максимальной толщиной по правой боковой стенке до 47 мм (рис. 2).

11.09.2021 выполнен перикардиоцентез по Ларрею в условиях рентгеноперационной (рис. 3). Установлена дренажная система, эвакуировано 1 750 мл серозной жидкости.

Анализ перикардиального выпота показал следующие результаты: характерные для транссудата мезотелиальные клетки, плотность 1 015 г/мл, проба Ривальта отрицательная, концентрация глюкозы 5,3 ммоль/л, соотношение общего белка выпота/сыворотка крови более 0,5, по результатам бактериального исследования – стерильно. Однако примечательно большое количество эритроцитов (как

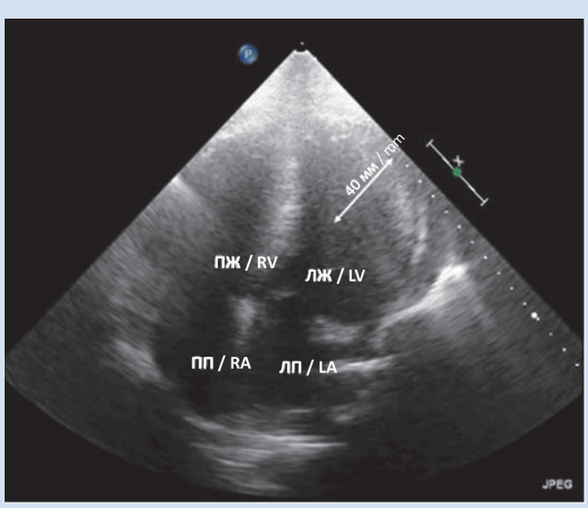


Рисунок 1. Эхокардиография. Стрелкой указан размер гипертрофии стенки левого желудочка
Примечание: *ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.*
Figure 1. ECHO. The arrow indicates the size of left ventricular wall hypertrophy
Note: *LA – left atrium; LV – left ventricle; RA – right atrium; RV – right ventricle.*

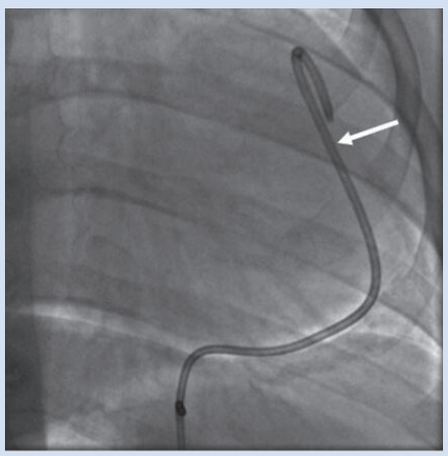


Рисунок 3. Перикардиоцентез по Ларрею. Стрелкой указан дренаж в перикардиальной полости
Figure 3. Pericardiocentesis (Larrey's approach). The arrow indicates the drainage in the pericardial cavity

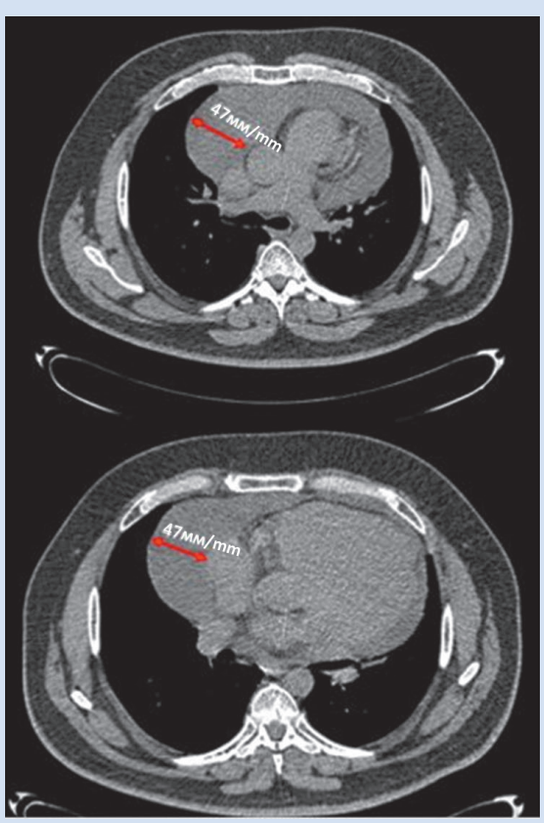


Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Стрелкой указан объем жидкости в полости перикарда
Figure 2. Multislice computed tomography of the chest. The arrow indicates the volume of fluid in the pericardial cavity

CASE STUDY

следствие перикардиоцентеза или опухоли), для исключения онкопатологии запланировали биопсию миокарда, перикарда.

Выполнена контрольная ЭхоКГ после дренирования (11.09.2022) – в динамике уменьшился гидроперикард, расхождение листков за боковой стенкой ЛЖ 0,7 см на протяжении 6 см, максимальный градиент давления на уровне папиллярных мышц 12 мм рт. ст., максимальный градиент давления в выводном отделе ЛЖ 7 мм рт. ст., умеренно выраженная внутрижелудочковая обструкция. По данным чреспищеводной ЭхоКГ (14.09.2022) после перикардиоцентеза стенки ЛЖ неравномерно утолщены до 4,0–4,5 см, преимущественно в области верхушки и МЖП, полость ЛЖ гипоплазирована, структура миокарда неоднородная, клапаны створки без изменений, гемодинамика не нарушена, жидкость в полости перикарда не обнаружена (рис. 4).

По данным коронароангиографии (17.09.2021), выполненной для оценки причин болевого синдрома, окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий не выявлено. Передняя межжелудочковая артерия имела диаметр до 8 мм. Тогда же проведена биопсия миокарда из ЛЖ с забором 6 фрагментов ткани, результаты в пользу ГКМП с выраженным кардиосклерозом, данных по онкологическому процессу нет. Материал также направлен в лабораторию генетики для верификации патогенных вариантов генов. Проанализирована последовательность генов *MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3* и *TPM1*, патогенных вариантов не обнаружено.

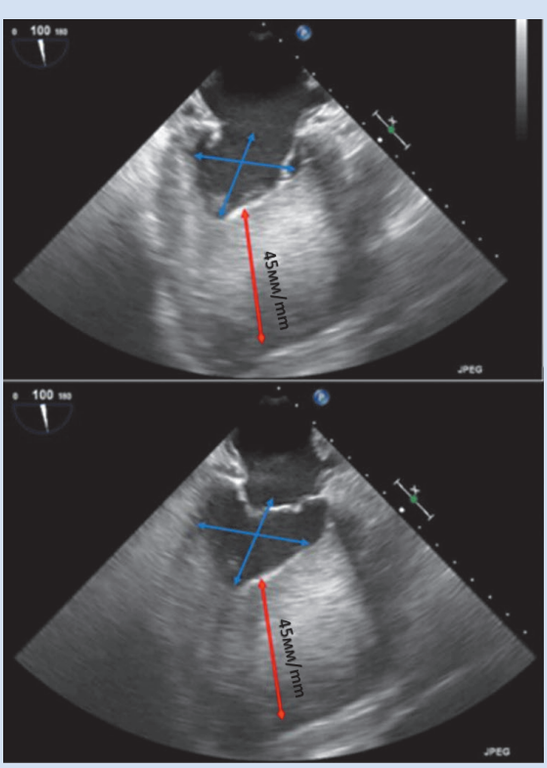


Рисунок 4. Чреспищеводная эхокардиография. Красной стрелкой отмечена толщина гипертрофированной стенки левого желудочка, синие стрелки указывают на полость левого желудочка

Figure 4. Transesophageal echocardiography. The red arrow indicates the thickness of the hypertrophied left ventricular wall. Blue arrows indicate the left ventricular cavity

В динамике через 4 дня (21.09.2021) после перикардиоцентеза вновь отмечено нарастание симптомов ХСН, по данным ЭхоКГ повторное нарастание гидроперикарда, расхождение листков перикарда за боковой стенкой ЛЖ 1,8 см (ранее 0,7 см) (см. таблицу). С учетом рецидивирующего гидроперикарда проведена торакоскопическая фенестрация перикарда. Перикард имел гигантские размеры, в условиях положительного давления 8 мм рт. ст. западал со складками. При перфорировании перикарда получена светлая прозрачная жидкость соломенного цвета. Часть перикарда удалена над диафрагмальным нервом, создана фенестра диаметром 6 см в правую плевральную полость. Сердце увеличено в размерах, визуально стенки не изменены. Суммарно удалено 800 мл жидкости. Содержимое перикарда отправлено на цитологический анализ, посев на микрофлору и общеклиническое исследование. Удаленный перикард отправлен на гистологическое исследование для уточнения диагноза. К концу операции ритм сменился на ФП. Синусовый ритм восстановлен однократной электроимпульсной терапией – 200 Дж (рис. 5).

Морфологическая картина биоптата перикарда указывала на хронический неспецифический перикардит, онкологического процесса не обнаружено, по результатам бактериологического анализа – стерильно. Среди причин развития рецидивирующего гидроперикарда у данного пациента исключены варианты инфекции, заболеваний соединительной ткани, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия), амилоидоз, миоперикардит, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз),

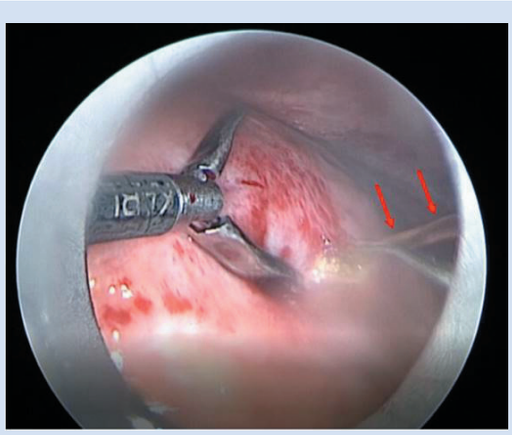


Рисунок 5. Съемка фенестрации перикарда в правую плевральную полость камерой для торакоскопических вмешательств. Стрелками указана струя перикардиальной жидкости, изливающейся из полости перикарда под давлением

Figure 5. Filming the fenestration of the pericardium into the right pleural cavity with a camera for thoracoscopic interventions. The arrows indicate the jet of pericardial fluid pouring out of the pericardial cavity under pressure

уремия, методом диаскинтеста исключен туберкулез. В связи с этим гидроперикард высоковероятно идиопатического генеза.

По данным лабораторных исследований в госпитальном периоде отмечено повышение кардиоспецифических ферментов (при поступлении тропонин I – 0,15 нг/мл (норма 0,00–0,10), в динамике перед выпиской – 0,18 нг/мл, что, вероятнее всего, является эффектом повышенной нагрузки на гипертрофированный миокард), гемоглобин при поступлении – 169 г/л, перед выпиской – 167 г/л, С-реактивный белок при поступлении – 10 мг/л, при выписке – 1,0 мг/л (норма 0,0–5,0), фибриноген при поступлении – 8,4 г/л, при выписке – 6,5 г/л (норма 2,0–4,0), скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI при поступлении – 86,8 мл/мин/1,73 м^2, при выписке – 84,7 мл/мин/1,73 м^2.

Для определения дальнейшей тактики ведения пациента собран консилиум в составе кардиохирургов и кардиологов: больному с симметричной ГКМП не показана септальная миоэктомия, а также спиртовая аблация МЖП в связи с отсутствием значимого среднего градиента в выводном отделе ЛЖ (более 30 мм рт. ст. по данным российских рекомендаций [1]). Для решения вопроса о постановке в лист ожидания на трансплантацию сердца рекомендованы дообследование и катетеризация правых отделов сердца. При выписке пациенту назначен прием лекарственных препаратов: бисопролол – 2,5 мг утром, лозартан – 50 мг 2 раза в день, амиодарон – 200 мг утром, торасемид – 5 мг утром, ривароксабан – 20 мг утром.

При повторном динамическом наблюдении в январе 2022 г. по данным ЭхоКГ определены умеренный гидроперикард без признаков сдавления сердца, нарастание массы миокарда в динамике, его гипертрофия (см. таблицу). Пациент госпитализирован в НИИ КПССЗ в плановом порядке в январе 2022 г. с целью катетеризации правых отделов сердца – противопоказаний для постановки в лист ожидания на трансплантацию сердца не выявлено. Сердечный выброс – 4,2 л/мин, среднее давление в легочной артерии – 22 мм рт. ст., давление заклинивания легочных капилляров – 16 мм рт. ст., транспульмональный градиент – 6 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление – 1,429 ед. Вуда, обращает на себя внимание низкий сердечный индекс – 1,8 л/мин/м^2. 25.01.2022 проведена спировелоэргометрия – толерантность к физической нагрузке высокая (75 Вт), пиковое потребление кислорода – 8,4 мл/кг/мин, восстановительный период без особенностей. Пациент включен в лист ожидания трансплантации сердца 26.01.2022. С учетом наличия ХСН на фоне ГКМП для улучшения прогнозов и снижения выраженности симптомов к лечению добавлен прием дапаглифлозина (10 мг утром). Оценен риск внезапной сердечно-сосудистой смерти по шкале HCM Risk-SCD – показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора не выявлено (3,05%).

Больной выписан из стационара с клиническим диагнозом: ГКМП. Неспецифический хронический экссудативный перикардит с рецидивирующим гидроперикардом идиопатического генеза. Перикардиоцентез от 10.09.2021. Торакоскопическая фенестрация перикарда от 17.09.2021. Нарушение ритма и проводимости сердца. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, восстановление синусового ритма с помощью электроимпульсной терапии от 21.09.2021. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта. Радиочастотная аблация ДПП от 2006 г. Неполная БЛНПГ. ХСН IIБ стадии. ФК III (NYHA). Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III стадии, риск. Ожирение II степени. Сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит, ремиссия. Хронический холецистит, ремиссия.

Рекомендован прием лекарственных средств: ривароксабан – 20 мг утром, метопролола сукцинат – 125 мг утром под контролем частоты сердечных сокращений, амиодарон – 200 мг утром, эплеренон – 25 мг в обед, торасемид – 10 мг в сутки, дапаглифлозин – 10 мг утром. На фоне регулярного приема препаратов артериальное давление у пациента сохранялось в среднем на уровне 120–130/75–85 мм рт. ст. Рекомендованы наблюдение у кардиолога по месту жительства, наблюдение в центре ХСН ГБУЗ КККД, динамический контроль ЭхоКГ.

Пациенту выполнена ортотопическая трансплантация сердца 2.03 2023. В ходе операции отмечены выраженная кровоточивость тканей и тотальный спаечный процесс в полости переднего средостения и полости перикарда с учетом предшествующей операции. По предсердно-желудочковой борозде отсечено сердце, определена выраженная гипертрофия ЛЖ (рис. 6, 7). Биатриальным способом имплантировано сердце донора (последовательно: левое предсердие, правое предсердие, легочная артерия и аорта). Сердечная деятельность



Рисунок 6. Ортотопическая трансплантация сердца, сердце пациента после извлечения
Figure 6. Snapshot of the orthotopic heart transplantation. The patient's heart after extraction

восстановилась спонтанно. Интраоперационная кровопотеря составила 700 мл. Время искусственного кровообращения – 192 мин, холодовая ишемия – 160 мин, тепловая ишемия – 90 мин. Больной переведен в отделение реанимации.

В послеоперационном периоде отмечен регресс сердечной недостаточности, проведены временная электрокардиостимуляция и инотропная поддержка добутамином с постепенным снижением дозы в динамике. Пациент продолжает находиться в реанимации с целью динамического наблюдения.

Обсуждение

ГКМП считается одним из наиболее распространенных наследственных сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Методы лечения ГКМП включают несколько вариантов, среди которых консервативная терапия, хирургическое вмешательство, являющееся «золотым стандартом» при обструктивной ГКМП, а в случае конечной стадии заболевания жизненно важной стратегией лечения становится ортотопическая трансплантация сердца. Редукция МЖП, осуществляемая с помощью септальной миоэктомии или септальной спиртовой аблации, рекомендована пациентам с ГКМП с градиентом давления в ВТЛЖ ≥30 мм рт. ст. [1]. У представленного нами пациента отсутствовала значимая обструкция ВТЛЖ, в связи с этим хирургическая септальная миоэктомия и эндоваскулярная спиртовая аблация не были показаны. Ортотопическая трансплантация сердца рекомендована при фракции выброса ЛЖ <50%, симптомах III–IV ФК по NYHA, а также при развитии негативного ремоделирования в виде рестриктивной кардиомиопатии, которая приводит к дисфункции ЛЖ у больного при сохранной фракции выброса ЛЖ (≥50%) [11].

Гидроперикард идиопатического генеза встречается в 4% случаев [5], при ГКМП выпот в полость перикарда чаще обнаруживают у молодых пациентов [6]. Связан ли гидроперикард с ГКМП у таких больных, неясно. В данном клиническом случае на фоне массивного гидроперикарда проведен перикардиоцентез, однако рецидивирующий клинически значимый гидроперикард привел к решению о фенестрации перикарда в правую плевральную полость для профилактики развития тампонады сердца. Выраженные идиопатические хронические выпоты в перикард в 35% случаев прогрессируют в тампонаду сердца [14]. У пациента по результатам биопсии перикарда определена морфологическая картина хронического неспецифического перикардита, онкологического процесса не обнаружено, жидкость из полости перикарда характерна для транссудата. Такие же результаты получены в исследовании S. Puwanant и коллег [6], в котором проанализирована жидкость из перикарда у пациентов с ГКМП и массивным выпотом в полость перикарда.

У больного были исключены возможные причины развития гидроперикарда, такие как варианты инфекции, заболеваний соединительной ткани, аутоиммунные заболевания, амилоидоз, миоперикардит, заболевания щитовидной железы, уремия, методом диаскинтеста исключен туберкулез. С целью дообследования данного пациента после решения консилиума о невыполнении хирургического лечения в виде септальной аблации или миоэктомии ввиду отсутствия значимого градиента в ВТЛЖ, а также с учетом III–IV ФК ХСН по NYHA и рецидивирующего гидроперикарда назначена катетеризация правых отделов сердца, по результатам дообследования выявлены снижение сердечного индекса и отсутствие противопоказаний к ортотопической трансплантации сердца. Учитывая заболевание сердца в конечной стадии (экстремальная ГКМП, градиент давления в ВТЛЖ менее 30 мм рт. ст., наличие выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ по рестриктивному типу (E/A 4.61)), синдром малого сердечного выброса (сердечный индекс 0,73 л/мин*м^2), III–IV ФК ХСН по NYHA, рефрактерной к медикаментозной терапии, на основании клинических рекомендаций принято решение о радикальном хирургическом лечении в виде ортотопической трансплантации сердца, которое успешно проведено в марте 2023 г.



Рисунки 7. Ортотопическая трансплантация сердца, сердце пациента после извлечения. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка
Figure 7. Snapshot of the orthotopic heart transplantation. The patient's heart after extraction. Severe left ventricular myocardial hypertrophy

Заключение

Решение о выполнении ортотопической трансплантации сердца у пациента с экстремальной ГКМП в данном клиническом случае основано на сохраняющемся III–IV ФК ХСН по NYHA, малом сердечном индексе и выраженной диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному типу, несмотря на проводимое лечение. Большой выпот в перикард при ГКМП чаще встречается у молодых

больных и не связан с сердечной недостаточностью, инфекционными, эндокринными и аутоиммунными причинами, что в данном случае потребовало торакоскопической фенестрации перикарда. В представленном нами случае продемонстрировано успешное ведение молодого пациента с комплексной кардиологической патологией, которое привело к стабилизации состояния, что в свою очередь позволило дождаться радикального хирургического лечения в виде ортотопической трансплантации сердца.

Конфликт интересов

Е.В. Дрень заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.К. Согоян заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Голубовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Печерина заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках темы ФНИ 0419-2022-0004 «Комплексная оценка молекулярных и клеточных детерминант системного фиброгенеза с последующей трансляцией полученных результатов в клиническую практику лечебного учреждения посредством использования математического моделирования».

Информация об авторах

Дрень Елена Владимировна, очный аспирант по специальности «кардиология», лаборант-исследователь лаборатории фиброгенеза миокарда федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Согоян Нерсес Корюнович, очный аспирант по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук старший 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

Голубовская Дарья Петровна, младший научный сотрудник лаборатории фиброгенеза миокарда федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Печерина Тамара Борзалиевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией фиброгенеза миокарда федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4771-484X;

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

Author Information Form

Dren' Elena V., Postgraduate student, Laboratory Assistant at the Laboratory of Myocardial Fibrogenesis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5469-7638

Sogoyan Nerses K., Postgraduate student, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 1, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

Lyapina Irina N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Cardiologist at the Pulmonary Arterial Hypertension Center, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Golubovskaya Daria P., Junior Researcher at the Laboratory of Myocardial Fibrogenesis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3922-009X

Pecherina Tamara B., PhD, Head of the Laboratory of Myocardial Fibrogenesis, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4771-484X

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541

2. Authors/Task Force members; Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 20152014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

3. Lancellotti P., Patricia A Pellikka., Budts W., Farooq A Chaudhry, Donal E., Dulgheru R., Edvardsen T., Garbi M., Ha J.W., Kane G.C., Kreeger J., Mertens L., Pibarot P., Picano E., Ryan T., Tsutsui J.M., Varga A. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr.2017;30(2):101-138. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.016.

4. Finocchiaro G. Magavern E., Sinagra G., Ashley E., Papadakis M., Tome-Esteban M., Sharma S., Olivotto I. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2017;6(12):1-11. doi: 10.1161/JAHA.117.007161.

5. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics,pathogenesis clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

6. Puwanant S., Kittipibul V., Songsirisuk N., Santisukwongchote S., Sitticharoenchai P., Chattranukulchai P., Satitthummanid S., Boonyaratvej S. Idiopathic pericardial effusion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(2):331-337. doi: 10.1007/s10554-021-02424-8.

7. Kostareva A., Gudkova A., Sjöberg G., Mörner S., Semernin E., Krutikov A., Shlyakhto E., Sejersen T. Deletion in TNNI3 gene is associated with restrictive cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2009; 131(3):410-412. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.108.

8. Marrakchi S., Kammoun I., Bennour E., Laroussi L., Kachboura S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. Herz. 2020; 45(1):50-64. doi: 10.1007/s00059-018-4700-8.

9. Abbas A.E., Fortuin F.D., Schiller N.B., Appleton C.P., Moreno C.A., Lester S.J. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. Am J Cardiol. 2003;92(11):1373-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.037.

10. Imazio M., Adler Y. Management of pericardial effusion. Eur Heart J. 2013; 34(16):1186-1197. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372.

11. Трансплантация сердца и механическая поддержка кровообращения. Клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: http://old.transpl.ru/files/rto/transpl_serdca.pdf. (дата обращения 10.01.2023.)

12. Martinez H.R., Beasley G.S., Miller N., Goldberg J.F., Jefferies J.L. Clinical insights into heritable cardiomyopathies. Front Genet. 2021;12:663450. doi: 10.3389/fgene.2021.663450.

13. Maron B.J., Rowin E.J., Maron M.S. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC: Heart Failure. 2018;6(5):376-8. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004.

14. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.

REFERENCES

1. Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541 (In Russian)

2. Authors/Task Force members; Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., Borggrefe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A.A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W.J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P.G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F.H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 20152014;35(39):2733-2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

3. Lancellotti P., Patricia A Pellikka., Budts W., Farooq A Chaudhry, Donal E., Dulgheru R., Edvardsen T., Garbi M., Ha J.W., Kane G.C., Kreeger J., Mertens L., Pibarot

P., Picano E., Ryan T., Tsutsui J.M., Varga A. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr.2017;30(2):101-138. doi: 10.1016/j.echo.2016.10.016.

4. Finocchiaro G. Magavern E., Sinagra G., Ashley E., Papadakis M., Tome-Esteban M., Sharma S., Olivotto I. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2017;6(12):1-11. doi: 10.1161/JAHA.117.007161.

5. Marian A.J., Braunwald E. Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics,pathogenesis clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Circ Res. 2017;121(7):749-770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311059.

6. Puwanant S., Kittipibul V., Songsirisuk N., Santisukwongchote S., Sitticharoenchai P., Chattranukulchai P., Satitthummanid S., Boonyaratvej S. Idiopathic pericardial effusion in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(2):331-337. doi: 10.1007/s10554-021-02424-8.

7. Kostareva A., Gudkova A., Sjöberg G., Mörner S., Semernin E., Krutikov A., Shlyakhto E., Sejersen T. Deletion in TNNI3 gene is associated with restrictive cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2009; 131(3):410-412. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.108.

8. Marrakchi S., Kammoun I., Bennour E., Laroussi L., Kachboura S. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. Herz. 2020; 45(1):50-64. doi: 10.1007/s00059-018-4700-8.

9. Abbas A.E., Fortuin F.D., Schiller N.B., Appleton C.P., Moreno C.A., Lester S.J. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. Am J Cardiol. 2003;92(11):1373-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2003.08.037.

10. Imazio M., Adler Y. Management of pericardial effusion. Eur Heart J. 2013; 34(16):1186-1197. doi: 10.1093/eurheartj/ehs372.

11. Clinical guidelines. Heart transplantation and mechanical circulatory support. 2016. Available at: http://old.transpl.ru/files/rto/transpl_serdca.pdf. (accessed 10.01.2023.) (In Russian).

12. Martinez H.R., Beasley G.S., Miller N., Goldberg J.F., Jefferies J.L. Clinical insights into heritable cardiomyopathies. Front Genet. 2021;12:663450. doi: 10.3389/fgene.2021.663450..

13. Maron B.J., Rowin E.J., Maron M.S. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC: Heart Failure. 2018;6(5):376-8. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004.

14. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318.

Для цитирования: *Дрень Е.В., Согоян Н.К., Ляпина И.Н., Голубовская Д.П., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Клинический случай ведения пациента с экстремальной гипертрофической кардиомиопатией и рецидивирующим идиопатическим гидроперикардом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 126-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-126-135*

To cite: *Dren'E.V., Sogoyan N.K., Lyapina I.N., Golubovskaya D.P., Pecherina T.B., Barbarash O.L. Clinical case of a patient with extreme hypertrophic cardiomyopathy and recurrent idiopathic transudative pericardial effusion. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 126-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-126-135*

УДК 616.136.7-004-07.08
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-136-144

СИМПТОМ «БУС» У ПАЦИЕНТКИ С ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.А. Савичева, С.А. Бернс, И.И. Алмазова, И.В. Кузнецова, Д.Н. Кхатри, Б.А. Руденко, М.В. Кузнецова, О.М. Драпкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петроверигский переулок, 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990

Основные положения

• Фиброзно-мышечная дисплазия – идиопатическое неатеросклеротическое заболевание мышечного аппарата артериальной стенки, поражающее преимущественно сонные и почечные артерии. Данная патология в общей популяции встречается редко и чаще диагностируется у женщин. В представленном клиническом случае описаны особенности клинической картины, диагностического и лечебного алгоритмов у пациентов с фиброзно-мышечной дисплазией, что может представлять интерес для врачей разных специальностей.

Резюме

Артериальная гипертензия у молодых людей чаще всего носит вторичный характер. В задачи врача, который сталкивается с такими пациентами, входит составление четкого плана дальнейших действий. Несмотря на невысокую частоту встречаемости фиброзно-мышечной дисплазии в популяции, данное заболевание актуально при проведении дифференциальной диагностики у молодых больных артериальной гипертензией. Представленный клинический случай наглядно показывает, что вовремя поставленный диагноз и своевременно начатое лечение могут предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова Фиброзно-мышечная дисплазия • Почечные артерии • Брахиоцефальные артерии • Артериальное давление

Поступила в редакцию: *20.07.2023;* ***поступила после доработки:*** *19.08.2023;* ***принята к печати:*** *10.09.2023*

“STRING OF BEADS” IN A PATIENT WITH RENOVASCULAR HYPERTENSION (CLINICAL CASE)

A.A. Savicheva, S.A. Berns, I.I. Almazova, I.V. Kuznetsova, D.N. Khatri, B.A. Rudenko, M.V. Kuznetsova, O.M. Drapkina

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 per., Moscow, Russian Federation, 101990

Highlights

• Fibromuscular dysplasia (FMD) is an idiopathic, non-atherosclerotic muscular layer artery lesion predominantly affecting the carotid and renal arteries. This pathology is quite rare in the general population and is most often diagnosed in women. In this article, on the example of a clinical case, up-to-date information is presented regarding the features of the clinical picture, diagnostic and therapeutic algorithms in patients with FMD, which may be useful for physicians of different specialties.

Abstract

Arterial hypertension in young people is most common cause of another disease. The task of the physician who encounters such a patient is to make up a specific plan for further action. Despite the low fibromuscular dysplasia incidence in the population, this disease is relevant for differential diagnosis in young patients with arterial hypertension. The presented clinical case clearly shows that a timely diagnosis and timely treatment can help to prevent the development of complications and improve the patient's quality of life.

Для корреспонденции: *Алена Алексеевна Савичева, alyona.sawi4ewa@yandex.ru; адрес: Петроверигский переулок, 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990*

Corresponding author: *Alena A. Savicheva, alyona.sawi4ewa@yandex.ru; address: 10, bld. 3, Petroverigsky per., Moscow, Russian Federation, 101990*

Keywords Fibromuscular dysplasia • Renal arteries • Carotid arteries • Blood pressure

Received: *20.07.2023;* ***received in revised form:*** *19.08.2023;* ***accepted:*** *10.09.2023*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
БЦА	– брахиоцефальные артерии	ПА	– почечные артерии
иАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФМД	– фиброзно-мышечная дисплазия
ЛЖ	– левый желудочек		

Введение

Вазоренальная артериальная гипертензия – одна из наиболее распространенных форм вторичной гипертензии. Первое место среди этиологических факторов занимает атеросклероз почечных артерий (ПА), за ним следует фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) [1].

ФМД является идиопатическим неатеросклеротическим заболеванием мышечного аппарата артериальной стенки, характеризующимся нарушением ее структуры, аномальной пролиферацией клеток, развитием стеноза, аневризм, разрывов, а также окклюзий артерий мелкого и среднего калибра [2, 3]. К таким артериям в первую очередь относятся экстракраниальные отделы брахиоцефальных артерий (БЦА) и ПА (также описаны случаи поражения коронарных, висцеральных и подвздошных артерий) [4]. Распространенность ФМД ПА составляет <1% в общей популяции [5], при этом примерно у 10% лиц от всех пациентов с вазоренальной артериальной гипертензией диагностируют ФМД ПА [6].

Согласно регистрам США (2008–2010 гг.) и ARCADIAN (2009–2014 гг.), частота встречаемости ФМД ПА составляет приблизительно 75% всех случаев ФМД [7, 8]. В 40% случаев выявляют билатеральное поражение ПА [2]. По данным реестра США (2012 г.), 65% пациентов с ФМД имеют поражения сонных и позвоночных артерий, еще у 65% вместе с поражениями сонных и позвоночных артерий обнаруживают ФМД ПА [8]. Общеизвестен факт значительного превалирования женщин (80–90%) среди всех лиц с ФМД [7, 9]. На сегодняшний день существует классификация ФМД, основанная на данных, полученных при проведении ангиографии. К первому виду относится локальная ФМД, поражающая конкретную часть артерии, ко второму виду – мультифокальная ФМД, которая характеризуется чередованием ограниченных стенозов и аневризм (симптом «бус»), что в основном характерно для средней и дистальной частей артерий [3].

Этиология заболевания до конца не изучена. По мнению некоторых авторов, одной из причин возникновения ФМД следует считать генетические факторы [10]. Согласно литературным источникам, прослеживается аутосомно-доминантный тип наследования [10, 11], однако, по данным современного регистра, только в 1,9–7,3% всех случаев ФМД сообщается о семейном наследовании [7, 8]. В качестве других причин развития ФМД могут выступать нарушения гормонального статуса и механические повреждения артерий [3]. К основным клиническим проявлениям ФМД ПА относятся появление шума в проекции ПА, высокий уровень артериального давления (АД) и развитие резистентности к антигипертензивной терапии [2, 4]. Следует помнить, что ФМД иногда протекает бессимптомно и может быть случайной находкой во время диагностического поиска при другой патологии [8].

Цель настоящей работы – описание клинического случая вазоренальной артериальной гипертензии, обусловленной фиброзно-мышечной дисплазией с двусторонним множественным поражением почечных артерий.

CASE STUDY

Клинический случай

Пациентка *К.*, 46 лет, поступила в плановом порядке в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России с жалобами на головокружение, выраженную слабость, ощущение внутренней дрожи, учащенное сердцебиение на фоне повышения АД до 200/100 мм рт. ст.

Из анамнеза заболевания известно: впервые повышение АД зарегистрировано в 30 лет до 180/100 мм рт. ст., консультирована кардиологом по месту жительства, назначена антигипертензивная терапия – эналаприл (дозы не помнит). Через год пациентка самостоятельно отменила прием эналаприла. Впоследствии уровень АД не контролировала, эпизодически посещала терапевта по месту жительства, при этом АД регистрировалось на уровне 170–180/90 мм рт. ст., антигипертензивную терапию не принимала. С 2019 г. по рекомендации терапевта пациентка возобновила прием антигипертензивной терапии: хлорталидон + азилсартана медоксомил («Эдарби Кло») 40 + 12,5 мг и бисо-

пролол 2,5 мг ситуационно, при повышении уровня АД. В декабре 2020 г. у больной возникли жалобы на повышение уровня АД до 240/120 мм рт. ст., одышку при умеренной физической нагрузке. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована с подозрением на острый коронарный синдром. В экстренном порядке проведена коронароангиография, по результатам которой выявлены интактные коронарные артерии. При госпитализации обращали на себя внимание повышенный уровень креатинина (до 121 ммоль/л) и холестерина липопротеинов низкой плотности (до 5,4 ммоль/л). По данным эхокардиографического исследования: левое предсердие – 3,6 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,4–1,5 см, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) – 60%, систолическое давление легочной артерии – 30 мм рт. ст. По данным суточного мониторирования АД: ср. АД – 196/114 мм рт. ст. Пациентка предоставила данные дуплексного сканирования ПА – признаки стеноза правой почечной артерии (степень стеноза не указана). Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии, назначена антигипертензивная терапия: валсартан – 160 мг/сут, моксонидин – 0,2 мг/сут. На фоне проводимого лечения АД зарегистрировано на уровне 150–170/80 мм рт. ст. В июне 2021 г. скорректирована терапия: назначен препарат аттенто (амлодипин + олмесартан) 5 + 20 мг 2 таб./сут., моксонидин – 0,2 мг/сут. В связи с учащением эпизодов повышения уровня АД обратилась к терапевту по месту жительства. С учетом неконтролируемого течения артериальной гипертензии, головокружения и выраженной слабости пациентка госпитализирована в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

При осмотре: состояние средней тяжести. При аускультации над легкими определялось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений – 16 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 70 уд/мин. АД на правой и левой руках – 170/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Обращает на себя внимание отсутствие шума в точках аускультации ПА.

С учетом молодого возраста пациентки, жалоб на момент осмотра и анамнеза заболевания план обследования составлен таким образом, чтобы подтвердить либо отвергнуть вторичный характер артериальной гипертензии. На основании данных дуплексного сканирования ПА в первую очередь рассмотрен вопрос о возможной верификации вазоренального генеза артериальной гипертензии.

При нахождении в стационаре пациентке выполнили лабораторные исследования: общий холестерин – 5,7 ммоль/л (n<5), холестерин липопротеинов низкой плотности – 2,93 ммоль/л (n<1,4), креатинин в динамике – 104–111–130 мкмоль/л (n = 50,4–98,1), скорость клубочковой фильтрации по методу MDRD – 53–49–41 мл/мин/1,73м^2, альдостерон – 419 нг/дл (n = 67–335), ренин – 36,3 нг/мл/ч (n = 0,6–4,18). Альдостерон-ренинновое соотношение 11,5 (n<30), что свидетельствует о вторичном гиперальдостеронизме.

На электрокардиограмме: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 63 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Амплитудные признаки гипертрофии ЛЖ: корнельский вольтажный индекс RaVL + SV3 = 21 мм (n у женщин <20).

По данным рентгенографического исследования органов грудной клетки: патологические изменения в легких на момент исследования не визуализированы.

По данным эхокардиографического исследования: толщина ЛЖ в средней трети – 1,3 см, в выносящем тракте – 1,5 см; масса миокарда ЛЖ – 221 г (n у женщин 162); индекс массы миокарда ЛЖ – 132 г/м^2 (n у женщин <110), фракция выброса ЛЖ – 71%. При допплеровском исследовании кровотока – преобладание наполнения ЛЖ во время систолы предсердий над ранним диастолическим наполнением, что свидетельствует о снижении податливости ЛЖ. Максимальная скорость раннего диастолического наполнения – 78 см/с. Максимальная скорость кровотока во время предсердий систолы – 84 см/с. Движение створок митрального клапана разнонаправленное, незначительное провисание створок в систолу. Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. Систолическое давление легочной артерии – 26 мм рт. ст. Обнаружена дополнительная хорда в полости ЛЖ.

По данным УЗИ почек: признаки правостороннего нефроптоза, диффузных изменений паренхимы почек (паренхима обеих почек повышенной эхогенности, что может встречаться при склеротических изменениях).

При проведении дуплексного сканирования БЦА выявлены эхографические признаки стенозирующего атеросклероза БЦА: стеноз бифуркации правой общей сонной артерии с переходом на устье внутренней сонной артерии до 40%; стеноз дистального отдела правой внутренней сонной артерии около 50%; стеноз бифуркации левой общей сонной артерии до 25–30%.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены КТ-признаки стеноза на 85–90% и ФМД правой ПА (рис. 1) и аневризмы левой ПА (рис. 2).

Принимая во внимание данные МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства, для уточнения степени стеноза принято решение о проведении ангиографии ПА (рис. 3), в результате кото-

рой выявлено двустороннее поражение артерий, а именно правой и левой ПА. В среднем и дистальном отделах артерий определен участок с неровными волнистыми контурами с последующим сужением до 90% (симптом «бус»), соответствующий ФМД артерии. Согласно европейским клиническим рекомендациям, для пациентов с признаками гипертензии, связанной с ФМД ПА, рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении баллонной ангиопластики с последующим стентированием [6].

На данный момент пациентке проведена ангиопластика со стентированием правой ПА, послеоперационный период протекал без осложнений. Кроме того, в послеоперационном периоде на фоне антигипертензивной терапии (амлодипин + олмесартан – 5/20 мг/сут., гидрохлоротиазид – 12,5 мг/сут.) отмечена положительная динамика в виде снижения АД до 150/80 мм рт. ст. Общее состояние больной улучшилось. Однако для достижения окончательного положительного результата требуется в плановом порядке проведение второго этапа баллонной ангиопластики со стентированием левой ПА.

На основании анамнеза жизни и заболевания, физикального осмотра, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентке поставлен заключительный диагноз:

Основное заболевание: реноваскулярная гипертензия. Контролируемая артериальная гипертензия. Целевое АД <130/<80 мм рт. ст. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений – 4.

Фоновое заболевание: впервые выявленная фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий: стеноз почечных артерий до 90%, аневризма левой почечной артерии.

Осложнение: хроническая болезнь почек, стадия 3. Вторичный гиперальдостеронизм.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты. Стенозирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий. Гиперлипидемия 2а типа. Правосторонний нефроптоз. Хронический поверхностный гастрит, вне обострения. Недостаточность кардии. OU-миопия высокой степени. Ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на терапии: амлодипин + олмесартан – 5/20 мг/сут., гидрохлоротиазид – 12,5 мг/сут., ацетилсалициловая кислота – 75 мг/сут., клорпидогрел – 75 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут.

Обсуждение

Распространенность ФМД в общей популяции до конца не известна по причине частого отсутствия

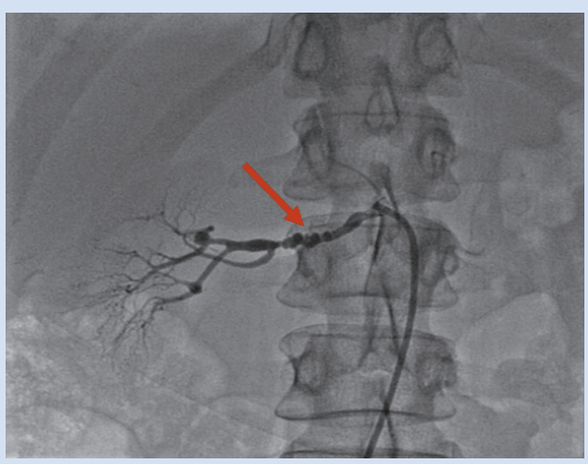


Рисунок 3. Ангиография правой почечной артерии. Участок с неровными волнистыми контурами с последующим сужением до 90% – симптом «бус», соответствующий ФМД артерии
Figure 3. Right renal artery angiogram. Renal artery segment with uneven wavy contours, with a narrowing up to 90% called “string-of-beads” sign corresponds renal artery FMD

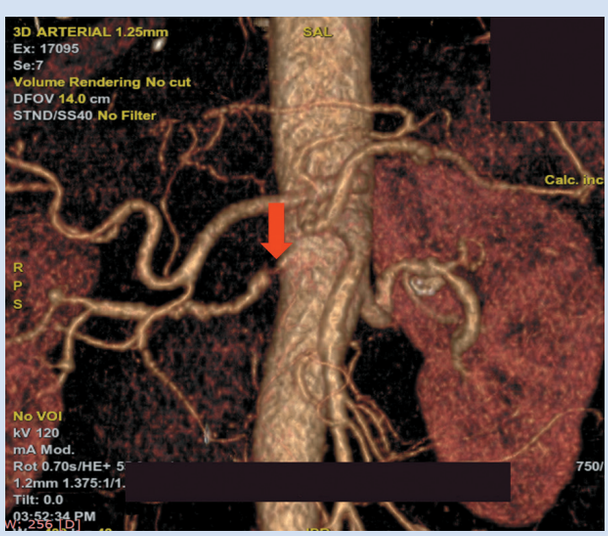


Рисунок 1. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. КТ-признаки стеноза на 85–90% и ФМД правой почечной артерии
Figure 1. The abdominal cavity and retroperitoneum MSCT. CT-signs of right renal artery stenosis (85–90%) and FMD

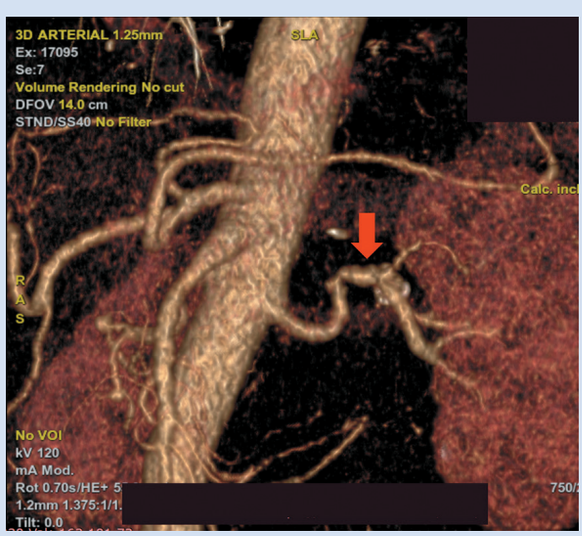


Рисунок 2. МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Аневризма левой почечной артерии
Figure 2. The abdominal cavity and retroperitoneum MSCT. Left renal artery aneurysm

яркой клинической симптоматики. Однако, по данным исследований, в которых принимали участие потенциальные доноры почек, частота ФМД ПА составила около 3–4% [3]. Двустороннее поражение ПА выявляют в 40% всех диагностированных случаев ФМД ПА [2]. У представленной нами пациентки верифицирована двусторонняя ФМД ПА с сужением до 90%, что встречается гораздо реже по сравнению с односторонним поражением ПА.

Диагностический поиск ФМД начинается с неинвазивных методов исследования. Наибольшее распространение получило дуплексное сканирование ПА, которое, однако, не является однозначным в силу операторозависимости [12]. К более высокоточным неинвазивным исследованиям относятся компьютерная томографическая ангиография, что и выполнено пациентке, а также магнитно-резонансная ангиография, если есть противопоказания к компьютерной томографической ангиографии. Последняя предпочтительнее в диагностике ФМД по сравнению с магнитно-резонансной ангиографией, что обусловлено лучшим пространственным разрешением этого метода. Более того, при компьютерной томографической ангиографии лучше визуализируются небольшие кальцификаты, что помогает провести дифференциальную диагностику между ФМД и атеросклерозом ПА [13–15].

Основные задачи медикаментозного лечения ФМД – нормализация уровня АД и уменьшение выраженности жалоб, которые с ним связаны. Препаратами первой линии терапии выступают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и ингибиторы рецепторов ангиотензина II [16, 17]. В ходе одного из исследований с участием 188 пациентов с вазоренальной артериальной гипертензией, принимающих иАПФ в течение 3 мес., эффект достигнут у 74% обследованных, частичный эффект – у 8%, отсутствие результата отмечено у 5% больных. Из-за побочных действий прием каптоприла прекращен у 13% пациентов [18].

Существуют определенные ограничения при назначении медикаментозной терапии лицам со стенозом ПА. Блокатор рецепторов ангиотензина II или иАПФ устраняет вазоконстрикцию постгломерулярных артериол, что снижает клубочковое давление и скорость клубочковой фильтрации в ишемизированной почке. Уменьшение системного АД под влиянием иАПФ вызывает хроническую гипоперфузию дистальнее стеноза, что приводит к атрофии канальцев, интерстициальному фиброзу и гломерулосклерозу поврежденной почки. Наряду с постепенным ухудшением функции почки иАПФ способствуют развитию почечной недостаточности, которая наблюдается в 20–40% случаев при тяжелом двустороннем стенозе или стенозе единственной почки. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации при лечении иАПФ и диуретиком отмечено у 20% больных с односторонним стенозом высокой степени [12].

Поскольку у пациентов с ФМД могут наблюдаться тромбозы и эмболии даже при отсутствии расслоения и аневризм артерий, рекомендована антиагрегантная терапия как при симптоматической ФМД, так и при бессимптомных формах. Стоит отметить, что прием статинов положительно влияет на продолжительность жизни, способствует более медленной прогрессии поражения и снижению риска рестеноза после почечного стентирования [6].

Реваскуляризацию рекомендуют проводить пациентам с гемодинамически значимым стенозом ПА, а именно с дву- или односторонним стенозом более 60%, при резистентной артериальной гипертензии, не поддающейся медикаментозной терапии [19]. В приведенном нами киническом случае у пациентки с жалобами на повышение АД и отсутствием эффекта от медикаментозной терапии обнаружили двусторонний стеноз ПА до 90%, что послужило основанием для оперативного лечения.

При оценке 10-летнего риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE у пациентки определен умеренный риск. Однако наличие такого фактора, как снижение скорости клубочковой фильтрации (41 мл/мин/1,73 м^2), увеличивает риск до высокого. Наличие атеросклеротической бляшки около 50% по данным дуплексного сканирования БЦА также свидетельствует о высоком сердечно-сосудистом риске [20]. С учетом недостижения целевых значений уровня холестерина липопротеинов низкой плотности пациентке рекомендовано продолжить прием гиполипидемических препаратов. Однако остается открытым вопрос о причине сужения просвета БЦА, поскольку в качестве этиологического фактора может выступать как атеросклеротическое поражение, так и ФМД БЦА. Сочетание ФМД и атеросклеротического поражения встречается нечасто. По данным европейского/международного регистра ФМД и инициативной группы, из 1 012 человек с установленным диагнозом ФМД только у 171 (16,9%) диагностировано атеросклеротическое поражение [21]. Для определения дальнейшей тактики ведения и способа лечения после второго этапа баллонной ангиопластики со стентированием левой ПА и нормализацией скорости клубочковой фильтрации требуется более детальное исследование БЦА.

Заключение

На своем профессиональном пути врач любой специальности может встретить пациента молодого возраста, который жалуется на повышение уровня АД. Своевременная диагностика с учетом возможно вторичного характера артериальной гипертензии и правильная тактика лечения помогают избежать серьезных последствий и улучшить

качество жизни больного. Следует помнить, что не всегда медикаментозная терапия является единственным способом лечения артериальной гипертензии. Каждый случай артериальной гипертензии у молодого пациента уникален и требует индивидуального подхода.

Конфликт интересов

А.А. Савичева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Бернс входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.И. Алмазова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Кузнецова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Н. Кхатри заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А. Руденко заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Кузнецова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Савичева Алена Алексеевна, клинический ординатор по специальности «терапия» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0068-8071

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Алмазова Ильда Исмаиловна, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6330-5264

Кузнецова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук заведующая терапевтическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4907-2369

Кхатри Денис Нарендрович, врач-кардиолог терапевтического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2656-1124

Руденко Борис Александрович, доктор медицинских наук руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5475-0048

Кузнецова Мария Витальевна, кандидат медицинских наук заместитель директора по лечебной работе федерального государственного бюджетного учреждения

Author Information Form

Savicheva Alena A., Clinical Resident specializing in therapy, Therapeutic Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0068-8071

Berns Svetlana A., PhD., Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Almazova Ilda I., PhD., Associate Professor at the Department of Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6330-5264

Kuznetsova Irina V., PhD., Head of Therapeutic Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4907-2369

Khatri Denis N., Cardiologist at the Therapeutic Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2656-1124

Rudenko Boris A., PhD., Head of the Department of Innovative Methods of Prevention, Diagnosis and Treatment of Cardiovascular and Other Chronic Non-Communicable Diseases, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5475-0048

Kuznetsova Maria V., PhD., Head of Therapeutic Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine”

«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Drapkina Oksana M., PhD., Professor, Academician of the of the Russian Academy of Science, Head of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

DOM – 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. Herrmann S.M., Textor S.C. Renovascular Hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(4):765-778. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.007

2. Гасымов Э.Г., Абдулгасанов Р.А. Фиброзно-мышечная дисплазия почечных артерий (современные методы диагностики и лечения). Креативная кардиология. 2018; 12 (1): 62–9. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-62-69

3. Gornik H.L. Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., Bruno R.M., de Leeuw P., Fendrikova-Mahlay N., Froehlich J., Ganesh S.K., Gray B.H., Jamison C., Januszewicz A., Jeunemaitre X., Kadian-Dodov D., Kim E.S., Kovacic J.C., Mace P., Morganti A., Sharma A., Southerland A.M., Touzé E., van der Niepen P., Wang J., Weinberg I., Wilson S., Olin J.W., Plouin P.F. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189. doi: 10.1177/1358863X18821816

4. Аракелян В.С., Гидаспов Н.А., Куличков П.П., Дорофеев А.В., Гецадзе Г.Г.. Фибромышечная дисплазия с формированием множественных аневризм и стеноза левой почечной артерии. Клиническая физиология кровообращения. 2018; 15 (3): 215-221. doi: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-215-221

5. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221

6. Sanidas E.A., Seferou M., Papadopoulos D.P., Makris A., Viniou N.A., Chantziara V., Cennimata V., Papademetriou V. Renal fibromuscular dysplasia: a not so common entity of secondary hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(3):240-6. doi: 10.1111/jch.12650

7. Plouin P.F., Baguet J.P., Thony F., Ormezzano O., Azarine A., Silhol F., Oppenheim C., Bouhanick B., Boyer L., Persu A., Hammer F., Gosse P., Mounier-Vehier C., Le Hello C., Jeunemaitre X., Azizi M., Amar L., Chatellier G., Mousseaux E., Touzé E.; ARCADIA Investigators. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). Hypertension 2017; 70: 652–658. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539

8. Olin J.W., Froehlich J., Gu X., Bacharach J.M., Eagle K., Gray B.H., Jaff M.R., Kim E.S., Mace P., Matsumoto A.H., McBane R.D., Kline-Rogers E., White C.J., Gornik H.L. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. Circulation 2012; 125: 3182–3190. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223.

9. Kim E.S.H., Olin J.W., Froehlich J.B., Gu X., Bacharach J.M., Gray B.H., Jaff M.R., Katzen B.T., Kline-Rogers E.,

Mace P.D., Matsumoto A.H., McBane R.D., White C.J., Gornik H.L. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia. J Am Coll Cardiol. 2013;62(21):2026-2028. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.038

10. Perdu J., Boutouyrie P., Bourgain C., Stern N., Laloux B., Bozec E., Azizi M., Bonaiti-Pellié C., Plouin P.F., Laurent S., Gimenez-Roqueplo A.P., Jeunemaitre X. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. J Hum Hypertens. 2007;21(5):393-400. doi: 10.1038/sj.jhh.1002156

11. Mettinger K.L., Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. Stroke. 1982;13(1):46-52. doi: 10.1161/01.str.13.1.46

12. Zeller T. Renal artery stenosis: epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. J Interv Cardiol. 2005;18(6):497-506. doi: 10.1111/j.1540-8183.2005.00092.x

13. Beregi J.P., Louvegny S., Gautier C., Mounier-Vehier C., Moretti A., Desmoucelle F., Wattinne L., McFadden E. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: comparison of helical CT angiography and arteriography. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(1):27-34. doi: 10.2214/ajr.172.1.9888733

14. Sabharwal, R, Vladica, P, Coleman, P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. Eur J Radiol .2007; 61: 520–527. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.10.005

15. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, Finot M, Gaxotte V, Mounier-Vehier C, Beregi JP. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. Radiology. 2006;241(3):922-9. doi: 10.1148/radiol.2413050149

16. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbiagele B., Smith S.C. Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A. Sr, Williamson J.D., Wright J.T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066

17. Dworkin L.D., Cooper C.J. Clinical practice. Renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361(20):1972-8. doi: 10.1056/NEJMcp0809200

18. Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. Minerva Med. 2004t;95(5):357-73

19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006; 113: e463– e654.

20. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г. Г. ., Бубнова М. Г., Балахонова Т. В., Гуревич В. С., Качковский М. А., Коновалов Г. А., Константинов В. О., Малышев П. П., Покровский С. Д. ., Соколов А. А., Сумароков А. Б., Горнякова Н. Б., Обрезан А. Г., Шапошник И. И., Анциферов М. Б., Аншелес А. А., Аронов Д. М., Ахмеджанов Н. М., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Воевода М. И., Галстян Г. Р., Галявич А. С., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Ерёгин С. Я., Карпов Р. С., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Космачёв Е. Д., Небиеридзе Д. В., Недогода С. В., Олейников В. Э., Рагино Ю. И., Скибицкий В. В., Смоленская О. Г., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш., Чазова И. Е., Шестакова М. В. ., Якушин С. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и Дислипидемии. 2020;1(38):7–40.

21. Pappaccogli M., Di Monaco S., Warchoł-Celińska E., Lorthioir A., Amar L., Aparicio L.S., Beauloye C., Bruno R.M., Chenu P., de Leeuw P., De Backer T., Delmotte P., Dika Z., Gordin D., Heuten H., Iwashima Y., Krzesinski J.M., Kroon A.A., Mazzolai L., Poch E., Sarafidis P., Seinturier C., Spiering W., Toubiana L., Van der Niepen P., van Twist D., Visonà A., Wautrecht J.C., Witowicz H., Xu J., Prejbisz A., Januszewicz A., Azizi M., Persu A.; European/International FMD Registry and Initiative (FEIRI), and the Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the European Society of Hypertension (ESH). The European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI)-clinical phenotypes and their predictors based on a cohort of 1000 patients. Cardiovasc Res. 2021;117(3):950-959. doi: 10.1093/cvr/cvaa102

REFERENCES

1. Herrmann S.M., Textor S.C. Renovascular Hypertension. Endocrinol Metab Clin North Am. 2019;48(4):765-778. doi: 10.1016/j.ecl.2019.08.007

2. Gasymov E.G., Abdulgasanov R.A. Fibromuscular dysplasia of renal arteries (modern methods of diagnosis and treatment). Creative cardiology. 2018; 12 (1): 62–9. doi: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-62-69. (In Russian)

3. Gornik H.L. Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., Bruno R.M., de Leeuw P., Fendrikova-Mahlay N., Froehlich J., Ganesh S.K., Gray B.H., Jamison C., Januszewicz A., Jeunemaitre X., Kadian-Dodov D., Kim E.S., Kovacic J.C., Mace P., Morganti A., Sharma A., Southerland A.M., Touzé E., van der Niepen P., Wang J., Weinberg I., Wilson S., Olin J.W., Plouin P.F. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189. doi: 10.1177/1358863X18821816

4. Arakelyan V.S., Gidaspov N.A., Kulichkov P.P., Dorofeev A.V., Getsadze G.G. Fibromuscular dysplasia with the formation of multiple aneurysms and stenosis of the left renal artery. Clinical Physiology of Circulation. 2018; 15 (3): 215-221. doi: 10.24022/1814-6910-2018-15-3-215-221. (In Russian)

5. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with The European Society for vascular surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221 (In Russian.)]

6. Sanidas E.A., Seferou M., Papadopoulos D.P., Makris A., Viniou N.A., Chantziara V., Cennimata V., Papademetriou V. Renal fibromuscular dysplasia: a not so common entity of secondary hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(3):240-6. doi: 10.1111/jch.12650

7. Plouin P.F., Baguet J.P., Thony F., Ormezzano O., Azarine A., Silhol F., Oppenheim C., Bouhanick B., Boyer L., Persu A., Hammer F., Gosse P., Mounier-Vehier C., Le Hello C., Jeunemaitre X., Azizi M., Amar L., Chatellier G., Mousseaux E., Touzé E.; ARCADIA Investigators. High prevalence of multiple arterial bed lesions in patients with fibromuscular

dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). Hypertension 2017; 70: 652–658. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09539

8. Olin J.W., Froehlich J., Gu X., Bacharach J.M., Eagle K., Gray B.H., Jaff M.R., Kim E.S., Mace P., Matsumoto A.H., McBane R.D., Kline-Rogers E., White C.J., Gornik H.L. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. Circulation 2012; 125: 3182–3190. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.091223.

9. Kim E.S.H., Olin J.W., Froehlich J.B., Gu X., Bacharach J.M., Gray B.H., Jaff M.R., Katzen B.T., Kline-Rogers E., Mace P.D., Matsumoto A.H., McBane R.D., White C.J., Gornik H.L. Clinical manifestations of fibromuscular dysplasia vary by patient sex: a report of the United States registry for fibromuscular dysplasia. J Am Coll Cardiol. 2013;62(21):2026-2028. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.038

10. Perdu J., Boutouyrie P., Bourgain C., Stern N., Laloux B., Bozec E., Azizi M., Bonaiti-Pellié C., Plouin P.F., Laurent S., Gimenez-Roqueplo A.P., Jeunemaitre X. Inheritance of arterial lesions in renal fibromuscular dysplasia. J Hum Hypertens. 2007;21(5):393-400. doi: 10.1038/sj.jhh.1002156

11. Mettinger K.L., Ericson K. Fibromuscular dysplasia and the brain. I. Observations on angiographic, clinical and genetic characteristics. Stroke. 1982;13(1):46-52. doi: 10.1161/01.str.13.1.46

12. Zeller T. Renal artery stenosis: epidemiology, clinical manifestation, and percutaneous endovascular therapy. J Interv Cardiol. 2005;18(6):497-506. doi: 10.1111/j.1540-8183.2005.00092.x

13. Beregi J.P., Louvegny S., Gautier C., Mounier-Vehier C., Moretti A., Desmoucelle F., Wattinne L., McFadden E. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: comparison of helical CT angiography and arteriography. AJR Am J Roentgenol. 1999;172(1):27-34. doi: 10.2214/ajr.172.1.9888733

14. Sabharwal, R, Vladica, P, Coleman, P. Multidetector spiral CT renal angiography in the diagnosis of renal artery fibromuscular dysplasia. Eur J Radiol .2007; 61: 520–527. doi: 10.1016/j.ejrad.2006.10.005

15. Willoteaux S, Faivre-Pierret M, Moranne O, Lions C, Bruzzi J, Finot M, Gaxotte V, Mounier-Vehier C, Beregi JP. Fibromuscular dysplasia of the main renal arteries: comparison of contrast-enhanced MR angiography with digital subtraction angiography. Radiology. 2006;241(3):922-9. doi: 10.1148/radiol.2413050149

16. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbiagele B., Smith S.C. Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A. Sr, Williamson J.D., Wright J.T. Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269-1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066

17. Dworkin L.D., Cooper C.J. Clinical practice. Renal-artery stenosis. N Engl J Med. 2009;361(20):1972-8. doi: 10.1056/NEJMcp0809200

18. Bloch MJ, Basile J. Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence-based review. Minerva Med. 2004t;95(5):357-73

19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. Circulation. 2006; 113: e463– e654.

20. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G. G., Bubnova M. G., Balakhonova T. V., Gurevich V. S., Kachkovsky M. A., Konovalov G. A., Konstantinov V. O., Malyshev P. P., Pokrovsky S. D., Sokolov A. A., Sumarokov A. B., Gornyakova N. B., Obrezan A. G., Shaposhnik I. I., Antsiferov M. B., Ansheles A. A., Aronov D. M., Akhmedzhanov N. M., Barbarash O. L., Boitsov S. A., Voivoda M. I., Galstyan G. R., Galyavich A. S., Drapkina O. M., Duplyakov D. V., Eregin S. Y., Karpov R. S., Karpov Y. A., Koziolova N. A., Kosmachev E. D., Nebieridze D. V., Nedogoda S. V., Oleynikov V. E., Ragino Y. I., Skibitsky V. V., Smolenskaya O. G., Filippov A. E., Halimov Y. S., Chazova I. E., Shestakova M. V., Yakushin S. S. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosisю Russian recommendations VI revision. Moscow, 2020. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38): 7–40. (In Russian)

21. Pappaccogli M., Di Monaco S., Warchoł-Celińska E., Lorthioir A., Amar L., Aparicio L.S., Beauloye C., Bruno R.M., Chenu P., de Leeuw P., De Backer T., Delmotte P., Dika Z., Gordin D., Heuten H., Iwashima Y., Krzesinski J.M., Kroon A.A., Mazzolai L., Poch E., Sarafidis P., Seinturier C., Spiering W., Toubiana L., Van der Niepen P., van Twist D., Visonà A., Wautrecht J.C., Witowicz H., Xu J., Prejbisz A., Januszewicz A., Azizi M., Persu A.; European/International FMD Registry and Initiative (FEIRI), and the Working Group ‘Hypertension and the Kidney’ of the European Society of Hypertension (ESH). The European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI)-clinical phenotypes and their predictors based on a cohort of 1000 patients. Cardiovasc Res. 2021;117(3):950-959. doi: 10.1093/cvr/cvaa102

Для цитирования: *Савичева А.А., Бернс С.А., Алмазова И.И., Кузнецова И.В., Кхатри Д.Н., Руденко Б.А., Кузнецова М.В., Драпкина О.М. Симптом «бус» у пациентки с вазоренальной гипертензией (клинический случай). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 136-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-136-144*

To cite: *Savicheva A.A., Berns S.A., Almazova I.I., Kuznetsova I.V., Khatri D.N., Rudenko B.A., Kuznetsova M.V., Drapkina O.M. “String of beads” in a patient with renovascular hypertension (clinical case). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 136-144. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-136-144*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-145-151

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ «КЕМАНГИОПРОТЕЗА» ПРИ ОПЕРАЦИИ NORWOOD – SANO

И.К. Халивопуло, Н.М. Трошкинев, И.Ф. Шабаев, Д.В. Борисенко, А.А. Ляпин, А.В. Евтушенко, 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

• В статье представлен уникальный случай гемодинамической коррекции синдрома гипоплазии левых отделов сердца. При операции Norwood в качестве шунта Sano использован сосудистый ксенографт «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Кемерово).

Резюме

Представлен первый успешный опыт применения артериального аутографта «КемАнгиопротез» в легочной позиции при операции Norwood – Sano, направленной на гемодинамическую коррекцию синдрома гипоплазии левого желудочка. В НИИ КПССЗ поступил новорожденный со сроком гестации 38 нед. с диагнозом: врожденный порок сердца, синдром гипоплазии левых отделов сердца. Ребенку успешно выполнен первый этап гемодинамической коррекции методом Norwood – Sano с использованием биологического сосудистого протеза. Данный клинический случай показал, что применение «КемАнгиопротеза» при операции Norwood – Sano для модификации легочного кровотока путем создания анастомоза между правым желудочком и бифуркацией легочной артерии является эффективным и безопасным в госпитальном периоде.

Ключевые слова Синдром гипоплазии левых отделов сердца • Обструкция выводного отдела левого желудочка • Гемодинамика единственного желудочка сердца • Сосудистый протез

Поступила в редакцию: *18.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *04.06.2023;* ***принята к печати:*** *20.08.2023*

CASE STUDY

THE MODIFIED NORWOOD PROCEDURE FOR HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME: FIRST EXPERINCE OF USING THE «KEMANGIOPROTEZ» VASCULAR XENOGRAFT

I.K. Halivopulo, N.M. Troshkinev, I.F. Shabaev, D.V. Borisenko, A.A. Lyapin, A.V. Evtushenko, L.S. Barbarash

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

Highlights

• The article presents a unique clinical case of correction of hypoplastic left heart syndrome with Norwood procedure using a "KemAngioprosthesis" vascular xenograft as a Sano shunt.

Abstract

We present the first successful clinical case of using the "KemAngioprosthesis" vascular xenograft in the pulmonary position as the Sano shunt in the Norwood procedure for correction of hypoplastic left heart syndrome. A newborn baby (gestation period of 38 weeks) diagnosed with congenital heart disease, and hypoplastic left heart syndrome was admitted to the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. The child survived the first stage of the modified Norwood procedure (Sano shunt) using a biological vascular prosthesis.

Для корреспонденции: *Никита Михайлович Трошкинев, tnm.sibir@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Nikita M. Troshkinev, e-mail: tnm.sibir@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

This clinical case showed that using the “KemAngioprosthesis” vascular xenograft in Norwood procedure to modify pulmonary blood flow by creating an anastomosis between the right ventricle and bifurcation of the pulmonary artery is effective and safe in the short-term period.

Keywords Hypoplastic left heart syndrome • Left ventricular outflow tract obstruction • Single ventricle hemodynamics • Vascular prosthesis

Received: *18.05.2023;* ***received in revised form:*** *04.06.2023;* ***accepted:*** *20.08.2023*

Введение

Синдром гипоплазии левых отделов сердца – спектр врожденных пороков сердца, характеризующихся выраженной гипоплазией или атрезией левого желудочка и тяжелой гипоплазией восходящей аорты. Системное кровообращение зависит от правого желудочка через большой открытый артериальный проток, при этом в правом предсердии происходит смешивание крови из системных и легочных вен. Первым анатомическое описание этой аномалии выполнил M. Lev в 1952 г. [1]. Термин «гипоплазия левых отделов сердца» впервые введен J.A. Noonan и A.S. Nadas [2] в 1958 г., описавшими морфологические особенности комбинированной атрезии аорты и митрального клапана [3, 4]. Синдром гипоплазии левых отделов сердца – самый частый порок с гемодинамикой единственного желудочка и четвертый по частоте встречаемости в неонатальном периоде. В структуре всех врожденных пороков его доля составляет от 4 до 9%. Распространенность данного синдрома на 1000 живорожденных – 0,162–0,163 случая [5].

Диагноз гипоплазии левых камер сердца несовместим с жизнью, если не провести оперативное лечение. Без хирургического вмешательства 25–30% детей умирают в течение первой недели жизни. В периоде новорожденности при естественном течении порока погибают еще 30–35% детей [6, 7]. Суммарная смертность к концу периода новорожденности составляет около 60–65% [8]. Показатели выживаемости после оперативного лечения в неонатальном периоде в наиболее крупных зарубежных центрах с большим опытом хирургических вмешательств приближаются к 90%. Течение порока во многом зависит от степени гипоплазии структур левых отделов сердца [9, 10]. При этом диагнозе необходимо трехэтапное хирургическое лечение с созданием одножелудочковой гемодинамики: операция Norwood, операция двунаправленного кавопульмонального анастомоза (Glenn anastomosis) и операция Fontan [5, 6]. Сроки оперативных вмешательств согласно отечественным клиническим рекомендациям: процедура Norwood – первые несколько дней жизни, двунаправленный кавопульмональный анастомоз – не ранее 4 мес., операция Fontan – предпочтительно не ранее 2 лет [11].

О первой успешной процедуре Norwood с использованием искусственного кровообращения сообщил доктор William Imon Norwood в 1981 г. [4, 6]. Основные этапы операции Norwood включают модификацию системного и легочного кровотока. Для реконструкции аорты зачастую применяют два подхода: классическую операцию и ее аутопластические варианты. При стандартной операции Norwood, как правило, применяют фрагмент легочного гомографта – курватуру ствола и ветви легочной артерии. Для модификации легочного кровотока в различных центрах используют два подхода – шунт Blalock – Taussig или шунт Sano. И тот, и другой метод имеет преимущества и недостатки. Основные преимущества шунта Sano – доказанная высокая гемодинамическая стабильность пациентов в раннем послеоперационном периоде и возможность более эффективной балансировки системного и легочного кровотока, что, как правило, определяет ближайшую выживаемость после операции Norwood [12].

Для формирования шунта Sano в основном используют протез Gore-Tex 5 мм. К недостаткам протеза относятся относительная жесткость конструкции и, как следствие, ригидность анастомоза особенно в области гипоплазированной бифуркации легочного ствола, ограниченные возможности моделирования проксимального анастомоза (невозможность создать hood в области проксимального анастомоза с правым желудочком, а отсюда потенциальный риск стеноза), невозможность адаптировать диаметр протеза в сложных случаях с узкой площадкой бифуркации легочного ствола, а также гемостатические свойства (кровотечения из проколов, необходимость использовать специальный шовный материал и биологический клей для обработки анастомозов).

«КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Кемерово) – единственный в России протез кровеносного сосуда из внутренней грудной артерии крупного рогатого скота, подходящий для постоянного замещения сегментов артериального русла. Широко применим в хирургической практике с 1993 г. [13]. Возможность использования «КемАнгиопротеза» для модификации легочного кровотока при операции Norwood определена доказанными в эксперимен-

тальных и клинических исследованиях свойствами протеза. Сосудистые заменители сохраняют исходные пластические и биомеханические характеристики: их прочность и эластичность не отличаются от нативных артерий, что обусловлено диэпоксидной обработкой; растяжимы как в продольном, так и радиальном направлениях; обладают достаточной каркасностью, сглаженной внутренней поверхностью; отлично моделируются; анатомически оптимальные соотношения диаметров, толщины стенок и упруго-деформативных свойств позволяют удобно анастомозировать протез с легочной артерией. При наложении анастомоза стенки биопротезов не прорезаются и не фрагментируются. Результаты клинического применения артериозаменителей «КемАнгиопротез» подтверждают экспериментальные данные об эффективности диэпоксидной обработки в снижении риска развития структурной и кальциевой дегенерации [14, 15].

Кроме того, данный протез отличается доказанной высокой биологической совместимостью с тканями реципиента, сохраняет конфузорность естественных артерий. При функциональной нагрузке способен сгибаться равномерно, без «изломов» и гемодинамических градиентов. Дополнительная модификация гепарином позволяет снизить процессы тромбообразования в зоне анастомоза, а вариабельность диаметра протеза – выбрать необходимый участок с учетом диаметра дистального и проксимального анастомоза и массы тела пациента [16–18]. Перед имплантацией необходимо отмыть ксенопротез от консервирующего раствора в 500 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида в течение 4 мин с двухкратной сменой через каждые 2 мин. Особенно тщательно рекомендовано помыть внутреннюю поверхность ксенопротеза.

Родители пациента дали добровольное информированное согласие на публикацию данного материала.

Клинический случай

Ребенок *З.* мужского пола родился в срок гестации 38 нед. Вес при рождении составил 3 350 г, рост – 54 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов.

Основной диагноз при рождении – врожденный порок сердца: синдром гипоплазии левых отделов сердца (атрезия аортального и митрального клапанов), коарктация аорты, открытый артериальный проток. Сопутствующий диагноз при рождении: транзиторная ишемия миокарда, кефалогематома левой теменной области. Ведущие синдромы после рождения: гипоксемический и недостаточности кровообращения.

С данным диагнозом на 2-е сут. жизни ребенок поступил в отделение анестезиологии-реанимации НИИ КПССЗ (Кемерово). По результатам дополнительного обследования (эхокардиография и мультиспиральная компьютерная томография сердца и сосудов) принято решение о необходимости проведения первого этапа коррекции – операции Norwood с формированием шунта Sano. При поступлении состояние пациента оценено как тяжелое, стабильное, обусловленное основным диагнозом. Эффективная гемодинамика поддержана инфузией вазапростана в дозировке 5 нг/кг/мин, дыхание самостоятельное, газовый состав крови удовлетворительный для данного типа врожденного порока сердца.

На следующие сутки выполнена хирургическая коррекция порока. Проведена классическая операция Norwood в условиях циркуляторного ареста с реконструкцией дуги аорты с помощью бифуркационного участка легочного гомографта. Канюляция осуществлена по схеме: установлены артериальная канюля 8Fr в открытый артериальный проток с последующей переканюляцией в неоаорту и одна венозная канюля 18Fr через ушко правого предсердия с позиционированием в области верхнего атриокавального устья (рис. 1). Шунт Sano сформирован из участка «КемАнгиопротеза», дистальный диаметр которого составил 5 мм, проксимальный – 6 мм (рис. 2). Швы анастомоза Sano выполнены нитью Prolene 6.0. Полностью резецирована межпредсердная перегородка, проведена полукистная аннулопластика трикуспидального клапана в области задней створки и прилегающих комиссур. Дополнительных гемостатических швов в области реконструкции аорты и шунта Sano не потребовалось. Хирургический диастаз грудины – как стандартный этап ведения пациентов после операции Norwood до клинической и гемодинамической стабилизации. Окончательный вид операции представлен на рис. 3.

Анестезиологическое обеспечение проведено по принятой в НИИ методике. Эндотрахеальный наркоз с применением севофлюрана и болюсного внутривенного введения миорелаксанта (пипекурония бромида в дозе 0,1 мг/кг однократно) и анальгезии (фентанил в дозе 5 мкг/кг/час ежечасно). Время искусственного кровообращения – 105 мин, время пережатия аорты – 52 мин, время циркуляторного ареста – 28 мин. В период циркуляторного ареста применена гипотермия с температурой 24 °С. Кардиоплегия с использованием кустодиола. Во время искусственного кровообращения выполнена гемоконцентрация с колонкой для ультрафильтрации. После завершения искусственного кровообращения концентрированный перфузат возвращен ребенку в полном объеме под контролем параметров гемодинамики. Принятая в НИИ КПССЗ, данная методика позволяет поддерживать достаточный уровень гемоглобина ребенка и минимизировать последующие трансфузии в послеоперационном периоде. Газовый состав крови и гемодинамика

оставались в границах референтных значений на протяжении всего оперативного вмешательства. По кислотно-щелочному состоянию венозной крови отклонений от нормальных значений не наблюдалось, лактат венозной крови составил 2,1 ммоль/л на начало операции и 3,0 – после завершения ИК.

Послеоперационный период протекал на фоне хирургического диастаза грудины с момента операции, продолжительностью 82 ч, с последующим закрытием грудной клетки на фоне стабильной гемодинамики. Инотропная поддержка в виде инфузии адреналина (0,05 мкг/кг/мин) и допмина (5 мкг/кг/мин), вазопрессорная поддержка (0,05 мкг/кг/мин) с последующим снижением дозировок и прекращением их инфузии на 5-е сут. Искусственная вентиляция легких применена в режиме SIMV со стандартными параметрами с экстубацией и переходом на самостоятельное эффективное дыхание на 7-е сут. Темп диуреза оставался стабильным на протяжении всего реанимационного периода. Легочный кровоток характеризовался сатурацией 78–85% при FiO_2 21% на всем протяжении послеоперационного периода.

По данным эхокардиографии в послеоперационном периоде: фракция выброса правого желудочка – 65%, трикуспидальная недостаточность – 0–1 степень, аортальная недостаточность – 0 степень, систолический градиент на реконструированной аорте – 5–10 мм рт. ст., кровоток в «КемАнгиопротезе» – 5–5,5 мм на всем протяжении с равномерным «прокрашиванием» обеих ветвей легочной артерии.

На 10-е сут. пациент переведен в общее отделение, на 14-е сут. с момента поступления в учреждение выписан с рекомендациями контроля параметров межстадийного протокола (сатурация, масса тела и т. д.), постоянного наблюдения у педиатра и кардиолога (с частотой не менее одного раза в 7 дней в течение первых 2 мес.) и госпитализации через 3–4 мес. для выполнения следующего этапа гемодинамической коррекции – двунаправленного кавопульмонального анастомоза.

Обсуждение

Использование «КемАнгиопротеза» при операции Norwood – Sano для модификации легочного кровотока путем создания анастомоза между правым желудочком и бифуркацией легочной артерии является высокоэффективным и безопасным подходом. Основные преимущества данной процедуры –



Рисунок 2. «КемАнгиопротез». Конический диаметр – 3,5–6,5 мм, длина – 50 см
Figure 2. "KemAngioprosthesis". Conical diameter 3.5–6.5 mm, length 50 cm

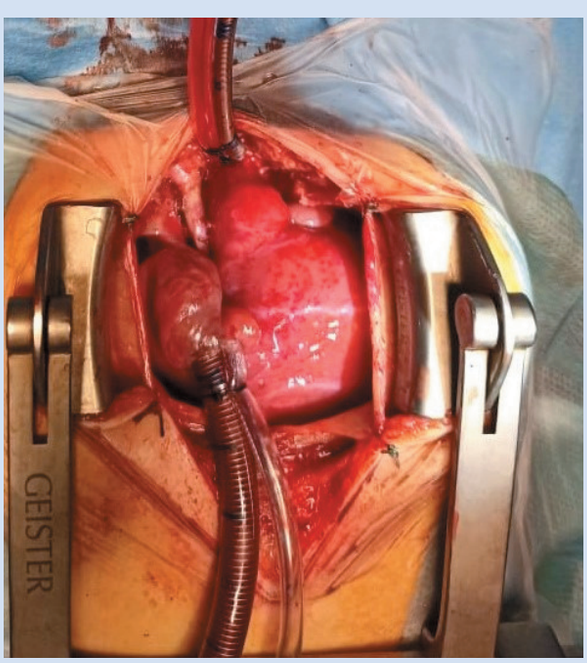


Рисунок 1. Подключение искусственного кровообращения: одна артериальная канюля 8Fr и одна венозная канюля 18Fr
Figure 1. Cardiopulmonary bypass – 1 arterial cannula 8Fr, 1 venous cannula 18Fr

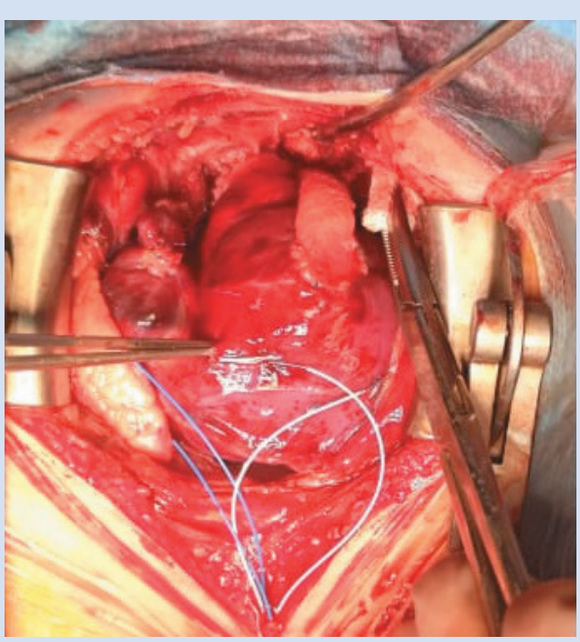


Рисунок 3. Окончательный вид операции Norwood – Sano с использованием «КемАнгиопротеза»
Figure 3. The final view of the modified Norwood procedure using the "KemAngioprosthesis" vascular xenograft as a Sano shunt

биологические и гемодинамические свойства протеза, возможность выбора дистального и проксимального диаметра шунта (от 3,5 до 6,5 мм) в зависимости от анатомических особенностей и массы тела пациента, отличные имплантационные и гемостатические свойства.

Заключение

Первый в НИИ КПССЗ опыт использования «КемАнгиопротеза» в хирургическом лечении синдрома гипоплазии левых отделов сердца свидетельствует о перспективах его применения при коррекции сложных врожденных пороков сердца.

Конфликт интересов

И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Трошкинев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ф. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Борисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ляпин 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

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта».

Информация об авторах

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

Трошкинев Никита Михайлович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2, научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7627-7303

Шабаев Ильмир Фанильевич, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Борисенко Дмитрий Викторович, заместитель главного врача по педиатрической помощи, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

Ляпин Антон Александрович, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, 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

Author Information Form

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

Troshkinev Nikita M., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7627-7303

Shabaev Ilmir F., Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Borisenko Dmitry V., Deputy Chief Physician for Pediatric Care, Intensivist at the Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

Lyapin Anton A., Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

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

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

Barbarash Leonid S., PhD, Professor, Academician the Russian Academy of Sciences, 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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

LAA – data collection, 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. Lab Invest. 1952;1(1):61-70.

2. Noonan J.A., Nadas A.S. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. Pediatr Clin North Am. 1958; 5(4): 1029-1056. doi: 10.1016/s0031-3955(16)30727-1

3. Tchervenkov C.I., Jacobs J.P., Weinberg P.M., Aiello V.D., Béland M.J., Colan S.D., Elliott M.J., Franklin R.C., Gaynor J.W., Krogmann O.N., Kurosawa H., Maruszewski B., Stellin G. The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. Cardiol Young. 2006; 16 (4): 339-368. doi: 10.1017/S10479511060002912

4. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., E.H. Blackstone, Kirklin J.W. Aortic atresia and other forms of hypoplastic left heart physiology. In: Cardiac Surgery. Fourth edition. 4nd ed. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. (eds). Amsterdam:Elsevier; 2013. p 1780–1809.

5. Hunter L.E., Simpson J.M. Prenatal screening for structural congenital heart disease. Nat Rev Cardiol. 2014; 11 (6): 323-334. doi: 10.1038/nrcardio.2014.34

6. Mavroudis C., Backer C., Idriss R.F., editors. Pediatric Cardiac Surgery. Hoboken: Blackwell Publishing Ltd. 2013

7. Metcalf M.K., Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. Pediatr Clin North Am. 2020;67(5):945-962. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.008

8. Connor J.A., Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:23. doi: 10.1186/1750-1172-2-23

9. Roeleveld P.P., Axelrod D.M., Klugman D., Jones M.B., Chanani N.K., Rossano J.W., Costello J.M. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. Cardiol Young. 2018;28(11):1275-1288. doi: 10.1017/S104795111800135X

10. Hunter L.E., Simpson J.M. Prenatal screening for structural congenital heart disease. Nat Rev Cardiol. 2014; 11 (6): 323-334. doi: 10.1038/nrcardio.2014.34

11. Свободов А.А., Бокерия Л.А., Беришвили Д.О., Калашников С.В., Горбачевский С.В., Дидык В.П., Зеленикин М.М., Ким А.И., Кокшенев И.В., Крупянко С.М., Кривощеков Е.В., Метлин С.Н., Мовсесян Р.Р., Сабиров Б.Н., Туманян М.Р., Шаталов К.В., Шмальц А.А., Юрлов И.А. Клинические рекомендации 2017. Синдром гипоплазии левых отделов сердца. Режим доступа: https://racvs.ru/clinic/files/2017/sgls.pdf (дата обращения 1.04.2023)

12. Sano S., Ishino K., Kawada M., Arai S., Kasahara S., Asai T., Masuda Z., Takeuchi M., Ohtsuki S. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126 (2): 504-509. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73575-7

13. ЗАВО «НеоКор» [Интернет]: Сосудистый протез "КемАнгиопротез" Режим доступа: https://neocor.ru/arterii-nizhnikh-konechnostey-products (дата обращения 01.04.2923)

14. Журавлева И.Ю., Глушкова Т.В., Веремеев А.В., Хрячкова О.Н., Лосева С.В., Барбараш Л.С. Применение аминодифосфоната для профилактики кальцификации эпоксиобработанных биопротезов. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010;2:18-21.

15. Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Ануфриев А.И., Журавлева И.Ю. Сравнительный анализ применения биопротезов артерий с различной антитромботической модификацией. Ангиология и сосудистая хирургия. 2012;18(2):21-25.

16. Барбараш Л. С., Иванов С. В., Журавлева И. Ю.,

Ануфриев А. И., Казачек Я. В., Кудрявцева Ю. А., Зинец М. Г. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 2(3):91-97

17. Суковатых Б.С., Беликов Л.Н., Родионов А.О., Суковатых М.Б., Григорьян А.Ю. Эффективность биологического протеза при бедренно-бедренном шунтировании у лиц с высоким операционным риском. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(5):86-90. doi:10.17116/hirurgia2018586-90

18. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Ануфриев А.И., Данилович А.И., Смирнов К.В., Лидер Р.Ю., Баяндин М.С., Евтушенко А.В. Результаты бедренно-подколенной реконструкции биологическим протезом «КемАнгиопротез». Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(1):29-35. doi:10.17116/kardio20201301129

REFERENCES

1. Lev M. Pathologic anatomy and interrelationship of hypoplasia of the aortic tract complexes. Lab Invest. 1952;1(1):61-70.

2. Noonan J.A., Nadas A.S. The hypoplastic left heart syndrome; an analysis of 101 cases. Pediatr Clin North Am. 1958; 5(4): 1029-1056. doi: 10.1016/s0031-3955(16)30727-1

3. Tchervenkov C.I., Jacobs J.P., Weinberg P.M., Aiello V.D., Béland M.J., Colan S.D., Elliott M.J., Franklin R.C., Gaynor J.W., Krogmann O.N., Kurosawa H., Maruszewski B., Stellin G. The nomenclature, definition and classification of hypoplastic left heart syndrome. Cardiol Young. 2006; 16 (4): 339-368. doi: 10.1017/S10479511060002912

4. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., E.H. Blackstone, Kirklin J.W. Aortic atresia and other forms of hypoplastic left heart physiology. In: Cardiac Surgery. Fourth edition. 4nd ed. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. (eds). Amsterdam:Elsevier; 2013. p 1780–1809.

5. Hunter L.E., Simpson J.M. Prenatal screening for structural congenital heart disease. Nat Rev Cardiol. 2014; 11 (6): 323-334. doi: 10.1038/nrcardio.2014.34

6. Mavroudis C., Backer C., Idriss R.F., editors. Pediatric Cardiac Surgery. Hoboken: Blackwell Publishing Ltd. 2013

7. Metcalf M.K., Rychik J. Outcomes in Hypoplastic Left Heart Syndrome. Pediatr Clin North Am. 2020;67(5):945-962. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.008

8. Connor J.A., Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2:23. doi: 10.1186/1750-1172-2-23

9. Roeleveld P.P., Axelrod D.M., Klugman D., Jones M.B., Chanani N.K., Rossano J.W., Costello J.M. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontan. Cardiol Young. 2018;28(11):1275-1288. doi: 10.1017/S104795111800135X

10. Hunter L.E., Simpson J.M. Prenatal screening for structural congenital heart disease. Nat Rev Cardiol. 2014; 11 (6): 323-334. doi: 10.1038/nrcardio.2014.34

11. Svobodov A.A., Bokeriya L.A., Berishvili D.O., Kalashnikov S.V., Gorbachevskij S.V., Didyk V.P., Zelenikin M.M., Kim A.I., Kokshenev I.V., Krupyanko S.M., Krivoshchekov E.V., Metlin S.N., Movsesyan R.R., Sabirov B.N., Tumanyan M.R., SHatalov K.V., SHmal'c A.A., YUrlov I.A. Klinicheskie rekomendacii 2017. Sindrom gipoplazii levyh otdelov serdca. Available at: https://racvs.ru/clinic/files/2017/sgls.pdf (accessed1.04.2023) (In Russian)

12. Sano S., Ishino K., Kawada M., Arai S., Kasahara S., Asai T., Masuda Z., Takeuchi M., Ohtsuki S. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126 (2): 504-509. doi: 10.1016/s0022-5223(02)73575-7

13. NeoCor [Internet]: A Vascular Xenograft "KemAngioprotez". Available at: https://neocor.ru/arterii-nizhnikh-konechnostey-products (accessed 01/04/2023) (In Russian)

14. Zhuravleva I.Ju., Glushkova T.V., Veremeev A.V., Hrjachkova O.N., Loseva S.V., Barbarash L.S. Use of aminodiphosphonates for prophylaxis of calcification of epoxy-treated bioprostheses Patologija krovoobrashhenіna i kardiohirurgіna. 2010;2:18-21. (In Russian)

15. Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudrjavceva Ju.A., Anufriev A.I., Zhuravleva I.Ju. Comparative analysis of arterial bioprostheses with various antithrombotic modification. Angiologiia i sosudistaia khirurgiia =Angiology and vascular surgery. 2012;18(2): 21-25. (In Russian)

16. Barbarash L. S., Ivanov S. V., Zhuravleva I. Ju., Anufriev A. I., Kazachek Ja. V., Kudriavtzeva Ju. A., Zinetz M. G. Twelve-year experience of bioprosthesis implantation into infrainguinal arteries Angiologiia i sosudistaia khirurgiia =Angiology and vascular surgery. 2006; 2(3):91-97(In Russian)

17. Sukovatykh BS, Belikov LN, Rodionov AO, Sukovatykh MB, Grigorian AYu. Effectiveness of biological prosthesis for femoro-femoral bypass in high risk patients. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2018;(5):86-90. doi:10.17116/hirurgia2018586-90 (In Russian)

18. Burkov NN, Kazantsev AN, Anufriev AI, Danilovich AI, Smirnov KV, Lider RYu, Bayandin MS, Evtushenko AV. Femoropopliteal reconstruction with 'KemAngioprotez' biological prosthesis. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020;13(1):29-35. doi:10.17116/kardio20201301129 (In Russian)

Для цитирования: *Халивопуло И.К., Трошкинев Н.М., Шабаев И.Ф., Борисенко Д.В., Ляпин А.А., Евтушенко А.В., Барбараш Л.С. Первый опыт использования «КемАнгиопротеза» при операции Norwood – Sano. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 145-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-145-151*

To cite: *Halivopulo I.K., Troshkinev N.M., Shabaev I.F., Borisenko D.V., Lyapin A.A., Evtushenko A.V., Barbarash L.S. The modified Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: first experince of using the «KemAngioprotez» vascular xenograft. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 145-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-145-151*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-152-160

ONLINE

АССОЦИАЦИИ УРОВНЯ В КРОВИ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ И БИОМОЛЕКУЛ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛЮДЕЙ 25–44 ЛЕТ

Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, В.С. Шрамко, А.Н. Спиридонов, Ю.И. Рагино

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

Основные положения

• Исследование посвящено изучению метаболических гормонов и их связи с основными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. В исследование включены люди в возрасте до 45 лет с активным гормональным статусом.

Цель	Оценить связь между уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и метаболических гормонов, отражающих нарушения обменных процессов у молодых людей.
Материалы и методы	В исследование включено 305 человек. В первую группу вошло 146 человек с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л, во вторую группу – 159 человек с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л. Содержание общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i. Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда. Методом мультиплексного анализа с применением панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX; EMD Millipore Corp., Германия) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (Luminex Corp., США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида 1, глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1, панкреатического полипептида, пептида YY, фактора некроза опухолей альфа.
Результаты	В группе лиц с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л зарегистрирована более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в два раза чаще по сравнению с первой группой чаще встречалась артериальная гипертензия (24,8 против 11,6%, p = 0,003) и определены более высокие средние значения индекса массы тела (p = 0,0001). Уровни триглицеридов, общего холестерина, глюкозы плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП ниже у лиц второй группы (p<0,0001). У пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л как само значение индекса HOMA-IR, так и встречаемость инсулинорезистентности (83, 8%) в соответствии с индексом HOMA-IR были выше в сравнении с группой лиц с ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л (p<0,0001). Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между группами получены для С-пептида, глюкагоноподобного пептида 1, инсулина и лептина. Относительный шанс наличия ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л ассоциирован с повышением уровня С-пептида (отношение шансов 2,042, 95% доверительный интервал 1,209–3,449, p = 0,008) и уменьшением уровня глюкагоноподобного пептида 1 (отношение шансов 0,997, 95% доверительный интервал 0,996–0,999, p = 0,001).
Заключение	Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с нарушениями не только липидного, но и углеводного обмена. Эти данные подтверждает

Для корреспонденции: *Виктория Сергеевна Шрамко, nosova@211.ru; адрес: ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089*
Corresponding author: *Viktoria S. Shramko, nosova@211.ru; 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089*

изменение в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушение обменных процессов в организме человека.

Ключевые слова Холестерин липопротеинов низкой плотности • Глюкагоноподобный пептид 1 • Липидный обмен • Углеводный обмен

Поступила в редакцию: *03.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.06.2023;* ***принята к печати:*** *05.07.2023*

ASSOCIATIONS OF LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL LEVEL WITH BIOMOLECULES IN METABOLIC DISORDERS IN YOUNG PEOPLE AGED 25–44 YEARS

E.V. Kashtanova, Ya.V. Polonskaya, L.V. Shcherbakova, E.M. Stakhneva, V.S. Shramko, A.N. Spiridonov, Yu.I. Ragino

The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

• The study is devoted to the analysis of metabolic hormones and their relationship with the main risk factors for cardiovascular diseases, in particular, elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol. The study included people under the age of 45 with active hormones.

Aim To assess the relationship between the levels of LDL and metabolic hormones reflecting metabolic disorders in young people.

Methods The study included 305 people. The group 1 included 146 people with an LDL level of <2.1 mmol/L, the group 2 included 159 people with an LDL level of ≥4.2 mmol/L. Serum total cholesterol (TC), triglycerides, HDL and glucose concentrations were determined by enzymatic method using Thermo Fisher Scientific kits (Finland) on a 30i KonelabPrime clinical chemistry analyzer. The calculation of concentrations of LDL was carried out according to the Friedwald formula. The levels of amylin, C-peptide, ghrelin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), glucagon, interleukin 6, insulin, leptin, monocyte chemoattractant protein-1, pancreatic polypeptide, peptide YY, tumor necrosis factor alpha were determined by multiplex analysis using the Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) panel on a Luminex MAGPIX flow fluorimeter.

Results In the group of patients with LDL ≥4.2 mmol/L, fasting glucose disorders were much more prevalent, the average BMI (p = 0,0001) was higher, and arterial hypertension was twice as frequent (24.8% vs. 11.6%, p = 0.003) compared with the group 1. The levels of triglycerides, TC, and glucose were higher, whereas HDL level was lower in the group 2 (p = 0,0001). In patients with LDL ≥4.2 mmol/L, the values of HOMA-IR and the occurrence of IR (83.8%) according to the HOMA-IR were higher compared with the group with LDL <2.1 mmol/L (p = 0,0001). Statistically significant differences in the levels of the studied indicators between the groups 1 and 2 were obtained for C-peptide, GLP-1, insulin and leptin. The relative chance of having LDL≥4.2 mmol/L is associated with an increase in the level of C-peptide (OR = 2.042, 95% CI 1.209–3.449, p = 0.008) and a decrease in the level of GLP-1 (OR = 0.997, 95% CI 0.996–0.999, p = 0.001).

Conclusion An increase in LDL levels in young people is associated with disorders of lipid and carbohydrate metabolism. These data are confirmed by changes in the serum metabolic markers that characterize metabolic disorders in the human body.

Keywords Low-density lipoprotein cholesterol • Glucagon-like peptide 1 • Lipid metabolism • Carbohydrate metabolism

Received: *03.05.2023;* ***received in revised form:*** *14.06.2023;* ***accepted:*** *05.07.2023*

Список сокращений

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ОШ – отношение шансов
ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) считается одним из наиболее важных, поддающихся изменению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Известно, что накопление молекул липидов и их метаболитов, таких как ХС-ЛНП, триглицериды и свободные жирные кислоты, может приводить к дисфункции β-клеток поджелудочной железы и индуцировать периферическую инсулинорезистентность [3]. В то же время у лиц с инсулинорезистентностью уровень инсулина в крови имеет тенденцию к повышению, что также может способствовать липидным нарушениям, таким как снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), повышение уровней триглицеридов и ХС-ЛНП.

Данные нарушения являются ключевыми в патофизиологии метаболического синдрома, множественные факторы риска которого тесно связаны с увеличенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Как правило, наличие в крови только высокого уровня холестерина не сопровождается клиническими проявлениями, но стойкая гиперхолестеринемия ассоциирована с повышенным риском развития широко распространенных заболеваний, в частности инфаркта миокарда, ишемического инсульта и заболеваний периферических сосудов [4]. Поэтому исследования, направленные на изучение биохимических молекул, отражающих различные нарушения обменных процессов у молодых людей на фоне повышенного уровня ХС-ЛНП, являются актуальными и могут быть использованы для организации первичной профилактики выявленных нарушений.

Цель данного исследования – оценить связь между уровнями ХС-ЛНП и метаболических гормонов, отражающих нарушения обменных процессов у молодых людей.

Материалы и методы

Исследование проведено на основе популяционной выборки жителей Новосибирска в возрасте 25–44 лет, сформированной в 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Для построения выборки использована база Территориального фонда обязательного медицинского страхования Новосибирской области, из которой с помощью генератора случайных чисел отобраны лица обоего пола в возрасте 25–44 лет. За весь период в рамках одномоментного популяционного скрининга обследовано 1 512 человек, забран биологический материал, создана база данных. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом учреждения.

Вся популяционная выборка распределена по децилям на основе уровня ХС-ЛНП. В данное исследование включено 305 человек, входящих в первый и последний децили. Первую группу составили 146 больных с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л, вторую группу – 159 лиц с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

Клиническое обследование пациентов проводила бригада врачей и медицинских сестер НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и социальных данных; опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов; диетологический опрос; трехкратное измерение артериального давления; спирометрия; антропометрия (измерение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии и бедер); функциональные обследования, включая запись электрокардиографии с расшифровкой по Миннесотскому коду, ультразвуковое исследование и др.

Возраст, пол, курение и физическая активность оценены по результатам опроса. Курильщики охарактеризованы как никогда не курившие, бывшие или текущие курильщики. Рост измеряли с помощью калиброванного настенного ростомера. Вес – с использованием калиброванных цифровых весов. Затем рассчитывали ИМТ с использованием индекса Кетле (кг/м^2). Систолическое артериальное давление выше 140 мм рт. ст. и диастолическое артериальное давление выше 90 мм рт. ст. расценивали как артериальную гипертензию. Абдоминальное ожирение констатировали при окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови более 6,1 ммоль/л расценивали как гипергликемию. Для оценки резистентности к инсулину определяли индекс HOMA-IR, который рассчитывали по формуле HOMA-IR = концентрация глюкозы (ммоль/л) × уровень инсулина (мкЕД/мл) / 22,5. Нормальными считали значения индекса HOMA-IR 0–2,7.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены утром натощак –

не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина, триглицеридов, ХС-ЛВП и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i. Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридвальда.

Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX; EMD Millipore Corp., Германия), на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (Luminex Corp., США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1, панкреатического полипептида, пептида YY, фактора некроза опухолей альфа.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проведена в программе SPSS for Windows, версия 13.0 (SPSS Inc., США). Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков выполнена методом Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q25%; Q75%), для нормального распределения – в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Статистическую значимость различий показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для определения статистической значимости различий количественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым считали различие при $p<0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика и сравнительные данные липидного профиля обследованных групп представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных групп
Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159
Возраст, лет / Age, years (M±SD)	35,7±5,8	38,0±5,5***
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg (M±SD)	117,2±14,6	124,3±16,5***
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg (M±SD)	76,3±11,0	82,6±11,0***
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2 (M±SD)	24,5±5,6	27,2±5,2***
Курение / Smoking, %		
Никогда / Non-smoker	37,7	32,57
Курившие ранее / Ex-smoker	30,1	25,5
Курящие / Smoker	32,2	42,0
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, %	11,6	24,8*
Гипергликемия / Hyperglycemia (≥6,1)	16,4	37,1***
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L (M±SD)	5,44±0,72	5,93±1,54***

Примечание: ** p<0,05; *** p<0,001; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.*
Note: ** p<0,05; *** p<0,001; BMI – body mass index; DBP – diastolic blood pressure; SBP – systolic blood pressure.*

В исследуемых группах обнаружены различия по некоторым традиционным кардиометаболическим факторам риска. Так, у пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л зарегистрирована более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в два раза чаще по сравнению с первой группой встречалась артериальная гипертензия (24,8 против 11,6%, p = 0,003) и были выше средние значения ИМТ (p<0,0001). Уровни триглицеридов, общего холестерина, глюкозы плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП ниже у лиц

Таблица 2. Сравнительная характеристика липидного профиля и глюкозы в обследованных группах (Me [Q25%; Q75%])
Table 2. Comparative characteristics of lipid profile and glucose in patients included in the study (Me [Q25%; Q75%])

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159	p
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	3,56 [3,3; 33,95]	6,53 [6,23; 6,95]	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	1,84 [1,65;2,0]	4,56 [4,35; 4,84]	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,44 [1,19; 1,68]	1,23 [1,03; 1,44]	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	0,62 [0,46; 0,96]	1,29 [0,93; 2,0]	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,4 [5,0 5,7]	5,8 [5,4 6,1]	<0,0001

Примечание: *ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.*
Note: *HDL – high-density lipoprotein cholesterol; LDL – low-density lipoprotein cholesterol.*

второй группы (p<0,0001). В группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л как само значение индекса HOMA-IR, так и встречаемость инсулинорезистентности (83, 8%) в соответствии с индексом HOMA-IR были выше в сравнении с группой лиц с ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л (p<0,0001).

Полученные нами результаты исследования биохимических показателей, отражающих нарушения обменных процессов, представлены в табл. 3.

Статистически значимые отличия уровней изученных показателей между первой и второй группами определены для С-пептида, ГПП-1, инсулина и лептина. Так, у пациентов с ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л уровни С-пептида и инсулина были выше в сравнении с больными, у которых ХС-ЛНП был <2,1 ммоль/л. Изучение инсулинотропных гормонов (инкретинов) показало отличия между группами только по показателю ГПП-1, уровень которого был ниже во второй группе. Из исследуемой группы адипокинов нами получена статистически значимая разница только в уровне лептина, концентрация которого в крови была выше у пациентов с ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

На следующем этапе статистической обработки все исследованные нами биохимические показатели включены в модель логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной использовали наличие крайне высокого и крайне низкого уровня ХС-ЛНП. В качестве независимых переменных – исследованные нами биохимические показатели, возраст, ИМТ и систолическое артериальное давление.

Результаты многофакторного анализа показали, что относительный шанс наличия ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л из исследуемых биохимических показателей ассоциирован с повышением уровня С-пептида (ОШ 2,042, 95% ДИ 1,209–3,449, p = 0,008) и уменьшением уровня ГПП-1 (ОШ 0,997, 95% ДИ 0,996–0,999, p = 0,001). При этом при включении в модель регрессионного анализа ИМТ как непрерывной величины регрессионный коэффициент не достигал статистической значимости (p = 0,061). Если ИМТ включали в качестве категориальной переменной (0 – нормальная масса тела, ≥1 – избыточная масса тела), данный параметр вносил значительный вклад в наличие ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л у молодых людей (ОШ 2,779, 95% ДИ 1,535–5,029, p = 0,001).

Обсуждение

Известно, что нарушения липидного и липопротеинового обмена связаны с развитием метаболического синдрома и повышенным риском развития как диабета 2-го типа, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Эти изменения могут быть как причиной, так и следствием нарушения метаболизма глюкозы, что способствует развитию инсулинорезистентности. Поэтому различные метаболические состояния (дислипидемия, гипергликемия и сахарный диабет 2-го типа), которые характеризуются нарушениями метаболизма глюкозы или липидов, тесно взаимосвязаны. Проведенное нами исследование показало наличие у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л нарушений не только липидного, но и угле-

Таблица 3. Уровни биохимических показателей у пациентов исследуемых групп (Me [Q25%; Q75%])
Table 3. Biochemical parameters in patients included in the study (Me [Q25%; Q75%])

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 146	Группа 2 / Group 2, n = 159	p
Амилин, пг/мл / Amilin, pg/mL	9,69 [7,36; 15,78]	11,71 [7,52; 18,04]	0,284
С-пептид, нг/мл / C-peptide, ng/mL	0,7 [0,48; 0,98]	0,85 [0,54; 1,44]	0,001
Грелин, пг/мл / Grelin, pg/mL	62,01 [23,62; 138,08]	79,78 [29,24; 128,45]	0,740
GIP, пг/мл / pg/mL	27,51 [16,73; 44,61]	25,32 [16,93; 40,96]	0,562
ГПП-1, пг/мл / GLP-1, pg/mL	246,55 [149,03; 350,44]	167,54 [117,47; 242,67]	<0,0001
Глюкагон, пг/мл / Glucagon, pg/mL	20,15 [10,69; 35,52]	23,34 [13,38; 35,62]	0,386
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	0,84 [0,66; 1,93]	1,67 [0,67; 3,75]	0,242
Инсулин, пг/мл / Insulin, pg/mL	473,75 [272,95; 931,03]	719,05[406,89; 931,03]	0,002
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/mL	2512,29 [1227,06; 6364,71]	3547,62 [1867,16; 7347,07]	0,035
MCP-1, пг/мл / pg/mL	142,75 [111,64; 218,0]	133,73 [108,08; 193,91]	0,103
PP, пг/мл / pg/mL	39,37 [19,43; 64,03]	34,31 [21,16; 51,58]	0,350
PYY, пг/мл / pg/mL	51,52 [30,25; 74,33]	51,33 [35,99; 74,33]	0,316
Секретин, пг/мл / Secretin, pg/mL	14,12 [4,57; 40,94]	13,43 [6,1; 39,44]	0,855
ФНО-α, пг/мл / TNF-α, pg/mL	3,5 [2,32; 4,67]	3,15 [2,06; 4,67]	0,282

Примечание: *ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид 1; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1; PP – панкреатический полипептид; PYY – пептид YY.*
Note: *GIP – glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; IL-6 – interleukin 6; MCP-1– monocyte chemoattractant protein-1; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; TNF-α – tumor necrosis factor alpha.*

водного обмена, что характеризуется повышением уровня С-пептида, инсулина, индекса HOMA-IR и снижением ГПП-1. Обнаруженные нами изменения подтверждены в ряде работ.

Так, в исследовании Д.Ю. Сердюкова и соавт. [5] у мужчин в возрасте 30–45 лет с постпрандиальной гипергликемией отмечено повышение в крови общего холестерина и его атерогенных фракций. В период наблюдения 3,8±1,5 года у больных зарегистрировано значимое увеличение ХС-ЛНП – с 3,4 до 4,0 ммоль/л ($p<0,001$). Результаты исследований Y. Seino и D. Yabe, J.J. Holst и коллег указывают на то, что одной из ранних и характерных черт патогенеза диабета 2-го типа является снижение инкретинового эффекта [6, 7]. В работе X.L. Wang и соавт. показано снижение уровня ГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [8]. Хотя основная физиологическая функция ГПП-1 связана с гликемическим контролем, появляется все больше доказательств того, что он также может играть важную роль в сердечно-сосудистой системе [6, 7]. Снижение секреции ГПП-1 может способствовать развитию ожирения [9]. В нашем исследовании частота избыточной массы тела была выше у лиц с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 в сравнении с группой пациентов с низким уровнем ХС-ЛНП (ОШ 3,46, ДИ 2,157–5,553). В этой же группе выявлено статистически значимое повышение уровня лептина. Данные результаты ожидаемы и согласуются с результатами других исследований, в которых выявлено повышение уровня лептина при наличии избыточной массы тела [10–13] и метаболического синдрома [14].

По другим исследованным нами метаболическим гормонам статистически значимой разницы между группами не обнаружено, хотя их роль в формировании кардиометаболических факторов риска известна. Так, уровень грелина в плазме обратно пропорционален риску развития диабета 2-го типа. [15]. Грелин активирует орексигенные и дофаминергические нейроны, тем самым стимулируя аппетит, чувство голода, тягу к еде и поиск пищи [16]. Напротив, пептид YY, ГПП-1 и панкреатический полипептид ингибируют орексигенные нейроны, тем самым способствуя насыщению и прекращению приема пищи. В работе E. Haj-Yehia и соавт. показано увеличение уровня пептида YY в крови у пациентов с диабетом и артериальной гипертензией [17].

Заключение

Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с нарушениями не только липидного, но и углеводного обмена. Эти данные подтверждает изменение в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушение обменных процессов в организме человека.

Конфликт интересов

Е.В. Каштанова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.В. Полонская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Щербакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Стахнёва заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Шрамко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Спиридонов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Рагино заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (регистрационный № 122031700094-5).

Информация об авторах

Каштанова Елена Владимировна, доктор биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Полонская Яна Владимировна, доктор биологических наук старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Author Information Form

Kashtanova Elena V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2268-4186

Polonskaya Yana V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3538-0280

Щербакова Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

Shcherbakova Lilia V., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Population and Preventive Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9270-9188

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

Stakhneva Ekaterina M., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0484-6540

Шрамко Виктория Сергеевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Shramko Victoria S., PhD, Researcher at the Laboratory of Clinical, Biochemical and Hormonal Studies of Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0436-2549

Спиридонов Александр Николаевич, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4892-0861

Spiridonov Alexander N., Junior Researcher at the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4892-0861

Рагино Юлия Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Ragino Yulia I., PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4936-8362

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. J Geriatr Cardiol. 2018; 15: 1-29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011.
2. 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 Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Monique Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Luis Zamorano J., Cooney M.T. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017; 70: 115. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002.
3. Taskinen M.R., Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2015; 239: 483–495. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
4. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglu L., Catapano A.L. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 72: 1141–1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
5. Сердюков Д.Ю., Жирков И.И., Гордиенко А.В., Федорова А.С. Прогностическое значение нарушений углеводного и липидного обмена в молодом возрасте. Профилактическая медицина. 2021; 24 (1): 60-66. doi 10.17116/profmed202124011 60.
6. Seino Y., Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. J Diab Investig. 2013; 4 (2): 108–130. doi:10.1111/jdi.12065.
7. Holst J.J., Knop F.K., Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. Diab Care. 2011; 34 (S2): S251S257. doi:10.2337/dc11-s227.
8. Wang X.L., Ye F., Li J., Zhu L.Y., Feng G., Chang X.Y., Sun K. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Saudi Med J. 2016; 37 (1): 48-54. doi:10.15537/smj.2016.1.12035.
9. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physol. Rev. 2007; 87 (4): 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
10. Al-Amodi H.S., Abdelbasit N.A., Fatani S.H., Babakr A.T., Mukhtar M.M. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women. Diabetes Metab Syndr. 2018; 12 (3): 357-364. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.030.
11. Paduszyńska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowa M., Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. Ir J Med Sci. 2020; 189 (4): 1259-1265. doi:10.1007/s11845-020-02211-9.
12. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. Доклады Академии наук. 2017; 475 (3): 336-341. doi:10.7868/S0869565217210228.
13. Смирнова Е.Н., Шулькина С.Г. Динамика уровня лептина, растворимых рецепторов лептина, индекса свободного лептина и резистина при снижении массы тела у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (4): 382-388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388.
14. Федотова А.В., Чернышева Е.Н., Панова Т.Н., Ахтямова К.В. Взаимосвязь сывороточного лептина и плазменного апелина у мужчин с метаболическим синдромом. Альманах клинической медицины. 2016; 44 (4): 457-461. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461.
15. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Burekovic I., Fonda M., Cattin L., Barazzoni R. Gender-Specific Association of Desacylated Ghrelin with Subclinical Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome. Arch Med Res. 2017; 48(5): 441-448. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.09.002.
16. Perello M., Dickson S.L. Ghrelin signalling on food reward: A salient link between the gut and the mesolimbic system. Journal of Neuroendocrinology. 2015; 27 (6): 424-434. doi: 10.1111/jne.12236.
17. Haj-Yehia E., Mertens R.W., Kahles F., Rückbeil M.V., Rau M., Moellmann J., Biener M., Almalla M., Schroeder J., Giannitsis E., Katus H.A., Marx N., Lehrke M. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020; 9(12): 3952. doi: 10.3390/jcm9123952.

REFERENCES

1. Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. J Geriatr Cardiol. 2018; 15: 1-29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011.
2. 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 Z., Riccardi G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Monique Verschuren W.M., Vlachopoulos C., Wood D.A., Luis Zamorano J., Cooney M.T. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017; 70: 115. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.002.
3. Taskinen M.R., Boren J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. Atherosclerosis 2015; 239: 483–495. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.039.
4. Ference B.A., Graham I., Tokgozoglu L., Catapano A.L. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J. Am. Coll. Cardiol. 2018; 72: 1141–1156. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.046.
5. Serdyukov D.Yu., Zhirkov I.I., Gordienko A.V., Fedorova A.S. Prognostic value of carbohydrate and lipid metabolism disorders at a young age. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(1):60-66. doi 10.17116/profmed202124011 60. (in Russian)
6. Seino Y., Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic

polypeptide and glucagon-like peptide-1: incretin actions beyond the pancreas. J Diab Investig. 2013; 4 (2): 108–130. doi:10.1111/jdi.12065.

7. Holst J.J., Knop F.K., Vilsbøll T., Krarup T., Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. Diab Care. 2011; 34 (S2): S251S257. doi:10.2337/dc11-s227.

8. Wang X.L., Ye F., Li J., Zhu L.Y., Feng G., Chang X.Y., Sun K. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Saudi Med J. 2016; 37 (1): 48-54. doi:10.15537/smj.2016.1.12035.

9. Holst J.J. The physiology of glucagon-like peptide 1. Physol. Rev. 2007; 87 (4): 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.

10. Al-Amodi H.S., Abdelbasit N.A., Fatani S.H., Babakr A.T., Mukhtar M.M. The effect of obesity and components of metabolic syndrome on leptin levels in Saudi women. Diabetes Metab Syndr. 2018; 12 (3): 357-364. doi: 10.1016/j.dsx.2017.12.030.

11. Paduszyńska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowa M., Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. Ir J Med Sci. 2020; 189 (4): 1259-1265. doi:10.1007/s11845-020-02211-9.

12. Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaja D.A., Zatolokin P.A., Mironjuk N.I., Litvinova L.S. Rol' produktsii adipsina i leptina v formirovanii insulinorezistentnosti u bol'nyh abdominal'nym ozhireniem. Doklady Akademii nauk. 2017; 475 (3): 336-341. doi:10.7868/S0869565217210228. (In Russian)

13. Smirnova EN, Shulkina SG. Dynamics of leptin, soluble leptin receptors, free leptin index and resistin in reducing body weight in patients with arterial hypertension associated with obesity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016; 22 (4): 382–388. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-382-388. (In Russian)

14. Fedotova A.V., Chernysheva E.N., Panova T.N., Ahtjamova K.V. The relationship of serum leptin and plasma apelin levels in men with metabolic syndrome. Almanac of Clinical Medicine. 2016; 44(4):457-461. doi:10.18786/2072-0505-2016-44-4-457-461. (In Russian)

15. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Semolic A., Burekovic I., Fonda M., Cattin L., Barazzoni R. Gender-Specific Association of Desacylated Ghrelin with Subclinical Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome. Arch Med Res. 2017; 48(5): 441-448. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.09.002.

16. Perello M., Dickson S.L. Ghrelin signalling on food reward: A salient link between the gut and the mesolimbic system. Journal of Neuroendocrinology. 2015; 27 (6): 424-434. doi: 10.1111/jne.12236.

17. Haj-Yehia E., Mertens R.W., Kahles F., Rückbeil M.V., Rau M., Moellmann J., Biener M., Almalla M., Schroeder J., Giannitsis E., Katus H.A., Marx N., Lehrke M. Peptide YY (PYY) Is Associated with Cardiovascular Risk in Patients with Acute Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020; 9(12): 3952. doi: 10.3390/jcm9123952.

Для цитирования: *Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И. Ассоциации уровня в крови холестерина липопротеинов низкой плотности и биомолекул метаболических нарушений у людей 25–44 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 152-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-152-160*

To cite: *Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Spiridonov A.N., Ragino Yu.I. Associations of low-density lipoprotein cholesterol level with biomolecules in metabolic disorders in young people aged 25–44 years. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 152-160. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-152-160*

УДК 616.24-008.444-06:616.12-008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-161-172

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

А.В. Яковлев[1], И.А. Ефремов[1], А.Н. Рябиков[1, 2], Н.Ф. Яковлева[1], И.В. Широких[3], С.Н. Шилов[1], А.Т. Тепляков[4], Е.В. Гракова[4], К.В. Копьева[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; [2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул), ул. Ляпидевского 1/3, Барнаул, Российская Федерация, 656045; [4] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

• Повторные госпитализации занимают особое место в ряду клинических событий при хронической сердечной недостаточности, представляя в настоящее время один из наиболее мощных предикторов неблагоприятных исходов в этой группе. Эхокардиографические параметры – продольная деформация миокарда левого желудочка, величина смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана и индекс объема левого предсердия – служат предикторами госпитализации в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса и синдромом обструктивного апноэ во сне.

Цель	Изучить прогностическую роль отдельных эхокардиографических параметров при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС).
Материалы и методы	В исследование включено 59 мужчин с артериальной гипертензией и СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ >15 в час). Всем пациентам при включении в исследование выполнены полисомнографическое исследование и эхокардиография с дополнительной оценкой глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (GLS). При включении в исследование и через 12 мес. наблюдения проведен тест 6-минутной ходьбы. Через 12 мес. ретроспективно оценен характер клинического течения заболевания. Критериями неблагоприятного течения являлись эпизоды госпитализации в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие пароксизмальной фибрилляции предсердий или регистрация желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III–V класса по Ryan), ухудшение хронической сердечной недостаточности с переходом в более высокий функциональный класс по NYHA.
Результаты	Обнаружены значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием госпитализаций в течение 12 мес. наблюдения по ряду эхокардиографических параметров: систолическому смещению фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) (p = 0,017), GLS (p = 0,005) и индексу объема левого предсердия (p = 0,032). По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность госпитализаций среди оцениваемых эхокардиографических предикторов вносят TAPSE, GLS и фракция выброса левого желудочка.
Заключение	Результаты исследования позволяют рассматривать отдельные эхокардиографические параметры, в частности GLS, TAPSE и индекс объема левого

Для корреспонденции: *Алексей Владимирович Яковлев, alex-yak-card@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Alexey V. Yakovlev, alex-yak-card@mail.ru; address: Kievskaya St., 111A, Tomsk, Russian Federation, 634012*

предсердия, в качестве предикторов госпитализаций у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса и СОАС.

Ключевые слова Сердечная недостаточность • Синдром обструктивного апноэ во сне • Диастолическая дисфункция • Глобальная продольная деформация миокарда • Ремоделирование сердца

Поступила в редакцию: *03.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.06.2023;* ***принята к печати:*** *05.07.2023*

ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF ADVERSE CLINICAL EVENTS IN HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN COMBINATION WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

A.V. Yakovlev[1], I.A. Efremov[1], A.N. Ryabikov[1, 2], N.F. Yakovleva[1], I.V. Shirokikh[3], S.N. Shilov[1], A.T. Teplyakov[4], E.V. Grakova[4], K.V. Kopeva[4]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasny Prospekt, 52, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; [2] The Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of a Federal Publicly Funded Institution, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [3] Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1/3, Lyapidevsky St., Barnaul, Russian Federation, 656045; [4] Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

Highlights

• Repeated hospitalizations occupy a special place in adverse clinical events in heart failure, currently representing one of the most powerful predictors of adverse outcomes in this group of patients. Echocardiographic parameters such as longitudinal myocardial deformation, displacement in the annulus of the tricuspid valve, and left atrial volume index can serve as predictors of hospitalization for cardiovascular diseases in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obstructive sleep apnea.

Aim To study the prognostic role of individual echocardiographic parameters in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea (OSA).

Methods The study included 59 men with hypertension and OSA (apnea/hypopnea index >15 per hour). At baseline all patients underwent a sleep study and echocardiography with an additional assessment of the global longitudinal strain (GLS). Upon inclusion in the study and after 12 months of follow-up, a 6-minute walk test was performed. After 12 months, the clinical course of the disease was retrospectively assessed. The criteria for an adverse clinical course were episodes of hospitalization for cardiovascular diseases, the development of paroxysmal atrial fibrillation or high-grade ventricular arrhythmias (III–V class according to Ryan), worsening of heart failure with a transition to a higher functional class according to NYHA.

Results Significant differences were found in several echocardiographic parameters between the groups of patients with and without hospitalizations within 12 months of follow-up: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) ($p = 0.017$), GLS ($p = 0.005$), left atrial volume index (LAVI) ($p = 0.032$). According to the regression analysis results, TAPSE, GLS and left ventricular ejection fraction make a statistically significant contribution to the probability of hospitalizations among the evaluated echocardiographic predictors.

Conclusion The results of the study allow us to consider certain echocardiographic parameters, in particular GLS, TAPSE and LAVI, as predictors of hospitalizations in patients with HFpEF and OSA.

Keywords Heart failure • Obstructive sleep apnea • Diastolic dysfunction • Global longitudinal strain • Cardiac remodeling

Received: *03.05.2023;* ***received in revised form:*** *14.06.2023;* ***accepted:*** *05.07.2023*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СОАС – синдром обструктивного апноэ во сне
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
GLS – глобальная продольная деформация
TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана

Введение

При развитии сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) проблема коморбидности имеет особое значение. Это связано с недостаточно на данный момент разработанной стратегией медикаментозного лечения указанной когорты больных, а также существенным ростом частоты коморбидной патологии в старшей возрастной группе, для которой в большей степени характерен данный вариант сердечной недостаточности [1]. В клинических исследованиях последних лет в аспекте коморбидности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) все чаще упоминается синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС). Распространенность данного синдрома во взрослой популяции составляет, по различным оценкам, не менее 5–7% [2], существенно возрастая при сердечно-сосудистой патологии и достигая при ХСН, по некоторым опубликованным данным, 80% [3]. СОАС в последние годы рассматривается в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, способствующего патологическому ремоделированию правых и левых отделов сердца, которое проявляется в течение продолжительного периода времени преимущественно диастолической дисфункцией и СНсФВ [4].

Развитие обструктивных нарушений дыхания во сне создает значительные трудности в практике врача-кардиолога. Так, СОАС является одной из наиболее значимых причин формирования рефрактерной к медикаментозному лечению артериальной гипертензии, существенно затрудняет курацию пациентов и развитие апноэ-ассоциированных ночных аритмий [5]. Коррекция дыхательных расстройств во сне для этих больных становится важным компонентом патогенетического лечения и обязательным условием достижения терапевтических целей. По мнению большинства экспертов, наибольшей эффективностью в лечении СОАС в настоящее время обладает метод длительной респираторной поддержки в период ночного сна – аппаратная СИПАП-терапия [6], которая должна быть инициирована как можно раньше при данной коморбидности, еще до снижения насосной функции, на этапе формирования СНсФВ. Значительные затруднения при проведении этого вида лечения вызывает высокая стоимость оборудования и низкая комплаентность со стороны пациента [7]. В этой связи большое практическое значение имеет точная стратификация сердечно-сосудистого риска, способствующая построению индивидуального алгоритма лечения этих пациентов. Важную дополнительную информацию при решении этой проблемы может дать изучение ранних эхокардиографических маркеров ремоделирования сердца. Помимо исследования стандартных параметров, отражающих формирование гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда, особый интерес представляет исследование продольной деформации миокарда (global longitudinal strain, GLS) в качестве раннего маркера ремоделирования сердца. Данная методика появилась благодаря широкому практическому внедрению в последние годы эхокардиографической технологии «отслеживания пятен» (speckle tracking). Важными преимуществами этой современной эхокардиографической техники являются высокое пространственное и временное разрешение, а также хорошая воспроизводимость полученного изображения. Для оценки продольной деформации характерна относительная независимость результата от влияния смещения сердца внутри грудной клетки, что имеет особое значение при дыхательных расстройствах во сне [8, 9]. На значимую прогностическую роль GLS при СНсФВ в своих работах указывают и другие исследователи [10]. По данным отечественных авторов [11], отдельные показатели продольной деформации коррелировали также с эффективностью медикаментозного контроля артериальной гипертензии у пациентов с СНсФВ на фоне артериальной гипертензии. Таким образом, использование этой методики наряду с оценкой других эхокардиографических параметров представляется весьма перспективным и может быть полезно для построения новых прогностических моделей и более точной оценки сердечно-сосудистого риска у этих пациентов.

Цель работы: изучить прогностическую роль отдельных эхокардиографических параметров при СНсФВ у пациентов с артериальной гипертензией и СОАС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 59 больных, соответствующих критериям включения, представленным ниже. Участники исследования подписали письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск».

Критерии включения в исследование: 1) индекс апноэ/гипопноэ ≥15 в час по данным полисомнографии; 2) артериальная гипертензия (в том числе с достижением целевого уровня артериального давления на фоне медикаментозной терапии); 3) мужской пол и возраст <65 лет; 4) фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥50%; 5) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови более 125 пг/мл; 6) признаки диастолической дисфункции ЛЖ при эхокардиографии.

Критерии исключения: 1) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени, стенозы клапанов); 2) систолическое давление в легочной артерии по данным эхокардиографии ≥45 мм рт. ст.; 3) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 4) обострение хронической бронхолегочной патологии; 5) ишемическая болезнь сердца; 6) хроническая форма фибрилляции предсердий; 8) нарушения функции щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI<30 мл/мин/м^2) и печеночная недостаточность; 9) отказ от участия в исследовании.

С целью оценки дыхания во сне всем пациентам проведено полисомнографическое исследование с использованием диагностической системы SOMNOlab2PSG (Weinmann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценена по индексу апноэ/гипопноэ: в исследование включены пациенты со среднетяжелой (15≤ индекс <30 в час) и тяжелой (индекс ≥30 в час) формой СОАС [12]. Также по результатам полисомнографического исследования определены уровень средней ночной сатурации (SPO_2ср.), индекс десатурации, наличие нарушений сердечного ритма в ночной период времени. Всем пациентам сразу после включения в исследование проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ).

Для выполнения эхокардиографии использовали аппарат Vivid S70 (GE HealthCare, США) с фазированным секторным датчиком M5Sc; применяли режимы сканирования B-, B-наведенный M-режим, допплерографию в CW-, PW- и TVI-модальностях. Оценивали линейные и объемные параметры камер сердца, рассчитывали ФВ ЛЖ (по Симпсону), измеряли толщину стенок левого и правого желудочков, массу и индекс массы миокарда ЛЖ (M-режим, формула ASE с учетом избыточной массы тела (индекс массы миокарда ЛЖ/рост^{2,7})), рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (по скорости трикуспидальной регургитации при ее наличии) методом допплерографии, индекс объема левого предсердия. Анализ диастолической функции ЛЖ проведен в соответствии с рекомендациями по оценке диастолической функции ЛЖ Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации (2016) [13]. Оценивали следующие параметры: 1) соотношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A); 2) отношение скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ и усредненной скорости смещения митрального кольца в раннюю диастолу (E/e′); 3) объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела; 4) максимальную скорость трикуспидальной регургитации.

Продольную деформацию миокарда ЛЖ в систолу (GLS) анализировали методом «отслеживания пятен серой шкалы» (2D speckle tracking imaging) при частоте кадров не менее 60/с. После визуальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 3-, 4- и 2-камерных апикальных срезах оценивали глобальные показатели GLS для субэндокардиальных слоев миокарда. Измерения выполнены в режиме online программным модулем сканера AFI и были выражены в %$^{(-1)}$ от исходной длины сегмента. Систолическую функцию правого желудочка определяли из правоориентированной апикальной позиции по амплитуде систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE).

После 12 мес. наблюдения повторно выполнен ТШХ и ретроспективно оценен характер клинического течения. В качестве неблагоприятных клинических событий учитывали прогрессирование класса ХСН по NYHA при ТШХ, госпитализации в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий или регистрацию желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III–V класса по Ryan). Оценка возможных ассоциаций исследуемых эхокардиографических параметров с каждым из указанных клинических критериев проведена отдельно. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Статистический анализ

Статистический анализ для количественных переменных с учетом малого объема выборки включал в качестве описательных характеристик значения медианы, 1-го и 3-го квартилей в формате Me [1stQ; 3rdQ]. Категориальные переменные представлены в виде числа наблюдений и долей в формате n (%). Оценка значимости различий медиан двух независимых групп проведена с использованием U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп проведено с помощью критерия Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными (post-hoc) попарными сравнениями групп критерием Данна. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости p<0,05. Корректировка p-значений осуществлена с помощью поправки на множественные сравнения Бенджамини – Хохберга. Совместное влияние эхокардиографических предикторов на клиническое течение заболевания оценено с использованием ме-

тода логистической регрессии. В качестве потенциально влияющих факторов в модели дополнительно вводили возраст (лет) и индекс массы тела (кг/м^2). Точность классификации и оптимальное пороговое значение модели определяли с помощью ROC-анализа. Для улучшения качества модели произведена ее поэтапная модификация с пошаговым исключением статистически незначимых регрессоров. Статистический анализ выполнен в программной среде RStudio, версия 1.2.1335 (RStudio Inc., США).

Результаты

В исследовании приняли участие 59 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формой СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ ≥15 в час), средний возраст участников составил 47 лет [37,0; 68,0]. У всех пациентов диагностировано абдоминальное ожирение (объем талии >92 см, индекс массы тела ≥30 кг/м^2), все страдали артериальной гипертензией с достижением целевых значений артериального давления на фоне оптимальной гипотензивной терапии. При оценке исходного функционального статуса у 34% (n = 20) больных диагностирована ХСН I функционального класса (по NYHA), у 28% (n = 17) – ХСН II функционального класса, у 6% (n = 4) – ХСН III функционального класса, в остальных случаях (n = 18, 30%) дистанция ТШХ была более 550 м. Развития острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения и наступления летальных исходов среди наблюдаемых пациентов не зарегистрировано.

Далее проведена оценка возможных ассоциаций исследуемых показателей с наличием или отсутствием госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии, развитием пароксизмов фибрилляции предсердий и динамикой контрольного ТШХ за 12 мес. наблюдения. Статистически значимых различий между группами пациентов с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий, а также различий по дистанции ТШХ в отношении исследуемых эхокардиографических параметров не выявлено.

В результате проведенного анализа обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с наличием (группа 1, n = 15) и отсутствием (группа 2, n = 44) госпитализаций за период наблюдения (табл. 1) по ряду эхокардиографических параметров: TAPSE (p = 0,017 [95% доверительный интервал (ДИ) –0,4; –0,1]), глобальной продольной деформации (p = 0,005 [95% ДИ 1,7; 7]) и индексу объема ЛП (p = 0,032 [95% ДИ 0; 2]), как показано на рис. 1.

Таблица 1. Эхокардиографические параметры в исследуемых группах Me [1stQ; 3rdQ]
Table 1. Echocardiographic characteristics of the studied groups Me [1stQ; 3rdQ]

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 15	Группа 2 / Group 2, n = 44	Все наблюдения / All observations, n = 59	p [95% ДИ / CI]
Площадь левого предсердия, см^2 / Left atrial size, cm^2	18,72 [17,39; 21,89]	17,58 [16,6; 19,6]	17,94 [16,69; 20,25]	0,106 [–0,1; 3,4]
ТЗСЛЖ, см / TLVPW, cm	1,3 [1,2; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,2; 1,3]	0,104 [0,0; 0,1]
ТМЖП, см / IVST, cm	1,3 [1,25; 1,4]	1,2 [1,1; 1,31]	1,3 [1,2; 1,4]	0,128 [0,0; 0,2]
ИММЛЖ, г/м^2 / LVMMI, g/m^2	131 [114,0; 141,5]	107 [96,5; 130,75]	114 [100; 134]	0,073* [1; 29]
ФВ ЛЖ / LV EF, %	63 [60,5; 67,0]	66 [64,0; 67,25]	66 [62,5; 67]	0,113 [–5; 0]
СДЛА, мм рт. ст. / MPAP, mm Hg	26 [22; 28]	24 [22,0; 27,25]	24 [22; 28]	0,787 [–2; 3]
TAPSE, мм / mm	2,5 [2,35; 2,85]	2,35 [2,2; 2,6]	2,4 [2,25; 2,65]	0,017 [–0,4; –0,1]
Глобальная продольная деформация / GLS, %	–14,4 [–16,82; –12,8]	–18,6 [–21,25; –16,38]	–17,6 [–21,0; –15,3]	0,005** [1,7; 7,0]
Диастолическая дисфункция / Diastolic dysfunction (E/A)	1 [0,9; 1,0]	0,9 [0,9; 1,0]	0,9 [0,9; 1,0]	0,191 [0; 0,1]
Диастолическая дисфункция / Diastolic dysfunction (E/e)	13 [12,0; 14,5]	13 [12,75; 15,0]	13 [12; 15]	0,887 [–1; 1]
СТР, м/с / TRV, m/s	2,7 [2,6; 2,7]	2,6 [2,6; 2,7]	2,6 [2,6; 2,7]	0,191 [0; 01]
ИОЛП, мл/м^2 / LAVI, mL/ m^2	34 [32,5; 36]	32 [31; 35]	33 [32; 35]	0,032** [0; 2]
Септальная скорость e', м/с / Septal wave velocity e', m/s	6 [5,5; 7,0]	6 [5; 8]	6 [5; 7]	0,689 [–1; 1]
Латеральная скорость e', м/с / Septal wave velocity e', m/s	9 [9; 10]	9 [9; 11]	9 [9; 11]	0,592 [–1; 0]

Примечание: ** p<0,1, ** p<0,05; ДИ – доверительный интервал; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОЛП – объем левого предсердия, индексированный на площадь поверхности тела; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; СТР – максимальная скорость трикуспидальной регургитации; ТЗЛСЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; GLS – глобальная продольная деформация; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана.*
Note: ** p<0,1, ** p<0,05; CI – confidence interval; GLS – global longitudinal strain; IVST – interventricular septum thickness; LAVI – left atrial volume index; LV EF – left ventricular ejection fraction; LVMMI – left-ventricular myocardial mass index; MPAP – mean pulmonary arterial pressure; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; TLVPW – thickness of left ventricular posterior wall; TRV – tricuspid regurgitation velocity.*

При этом по основным исходным общеклиническим показателям, а также проводимой терапии группы пациентов с наличием и отсутствием госпитализаций за период наблюдения были сопоставимы (табл. 2).

Следующим этапом выполнено построение логистических регрессионных моделей зависимости характера клинического течения и наличия госпитализаций от эхокардиографических показателей. По результатам регрессионного анализа, статистически значимый вклад в вероятность госпитализаций среди оцениваемых эхокардиографических предикторов вносят TAPSE (мм), глобальная продольная деформация (%) и ФВ ЛЖ (%). Свободный член, коэффициенты регрессионной модели, отношения шансов прогноза госпитализации за период наблюдения представлены в табл. 3.

Исходя из полученного регрессионного уравнения, вероятность отсутствия госпитализаций определяется как p = 1/(1+exp–(–28,783 + 0,448x – 0,275y + 0,232z)), где x – TAPSE (мм), y – глобальная продольная деформация (%), z – ФВ ЛЖ (%), exp – экспонента, Intercept – свободный член регрессионного уравнения. Увеличение TAPSE на единицу увеличивает шансы отсутствия госпитализаций в 1,565 [95% ДИ 1,112–2,47] раза. Увеличение глобальной продольной деформации (уменьшение по модулю) меняет шансы отсутствия госпитализаций в 0,759 [95% ДИ 0,595–0,916] раза. Увеличение фракции выброса левого желудочка на единицу повышает шансы отсутствия госпитализаций в 1,262 [95% ДИ 1,01–1,645] раза. Наиболее оптимальные значения точности (accuracy), чувствительности и специфичности модели получены при пороговой вероятности принятия решения в 59,0%. Модель обладает высокими значениями чувствительности (95%) и средней специфичностью (69%), как показано на рис. 2. Общее качество классификации моделью пациентов по госпитализациям за период наблюдения отражено на ROC-кривой (рис. 3).

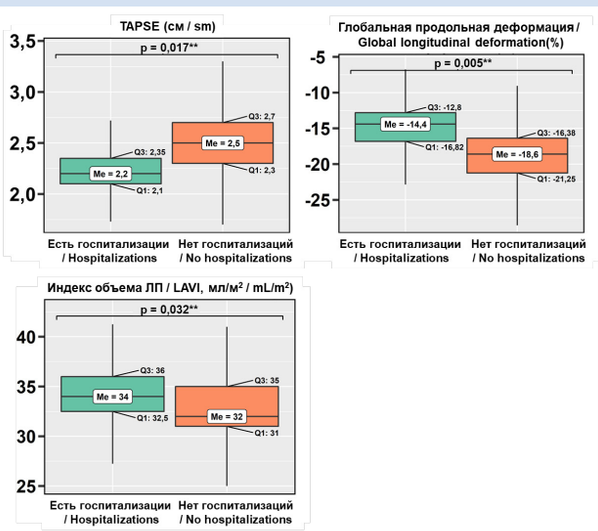


Рисунок 1. Сравнение пациентов с наличием или отсутствием госпитализаций за период наблюдения по исследуемым эхокардиографическим параметрам
Примечание: *в диаграммах размаха указаны p-значения U-критерия Манна – Уитни, медианы. Верхняя и нижняя границы боксов диаграмм размаха соответствуют 1-му и 3-му квартилям, края выборок – минимальному и максимальному значениям. ЛП – левое предсердие.*
Figure 1. Comparison of patients with or without hospitalizations during the follow-up period according to the studied echocardiographic parameters
Note: *Medians and U-Mann-Whitney P-values are shown. The upper and lower borders of the boxes correspond to the 1st and 3rd quartiles. Whiskers correspond to maximal and minimal values. LAVI – left atrium volume index.*

Обсуждение

Повторные госпитализации занимают особое место в ряду клинических событий при ХСН, являясь

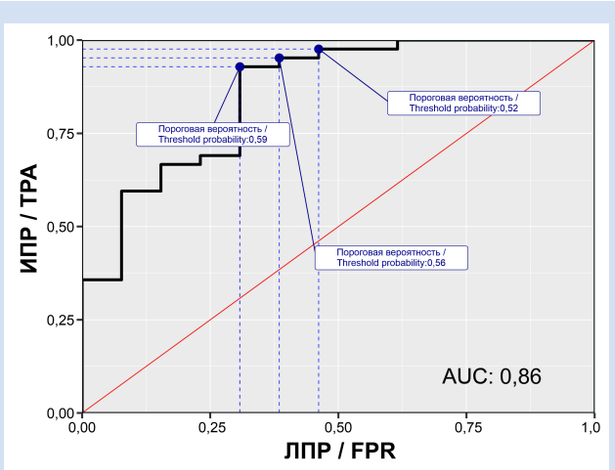


Рисунок 2. Кривая предсказательной точности – пороговых значений регрессионной модели. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшим предсказательной точности, чувствительности и специфичности
Примечание: *ИПР – истинно положительные результаты; ЛПР – ложноположительные результаты.*
Figure 2. Regression model predictive accuracy – probability cut-off curve. Probability threshold values (cut-offs) with best predictive accuracy, sensitivity and specificity are marked
Note: *FPR – false positive results; TPA – true-positive results.*

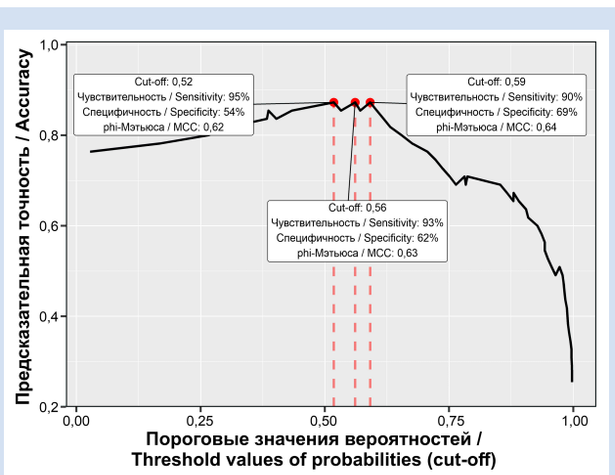


Рисунок 3. ROC-кривая. Отмечены пороговые значения, соответствующие наибольшей предсказательной точности, площадь под кривой (AUC)
Figure 3. ROC-curve. Probability threshold values (cut-offs) with best predictive accuracy are marked, area under curve (AUC)
Note: *MCC – Matthews correlation coefficient.*

в настоящее время одним из наиболее мощных предикторов неблагоприятных исходов в этой группе [14]. Это подчеркивает важность выявленных в нашем исследовании ассоциаций ряда эхокардиографических параметров именно с этим клиническим показателем. Отсутствие значимой связи исследуемых эхокардиографических параметров с другими клиническими показателями – пароксизмальной фибрилляцией предсердий и дистанцией ТШХ – возможно, обусловлено недостаточной продолжительностью наблюдения и вариативностью выбранных суррогатных точек исследования у данной когорты пациентов. На динамику дистанции ТШХ значимое влияние также мог оказать избыточный вес, имеющийся у всех включенных в исследование больных. Увеличение вероятности пароксизмальной фибрилляции предсердий, как известно, наиболее тесно ассоциировано с дилатацией полости левого предсердия. Как видно из первичных эхокардиографических характеристик вошедших в исследование пациентов, левое предсердие у большинства было увеличено весьма деликатно (см. табл. 1); возможно, ограниченный период последующего наблюдения не позволил полноценно оценить все этапы ремоделирования левого предсердия, необходимого

Таблица 3. Результаты логистической регрессии. Зависимая переменная – госпитализации за период наблюдения
Table 3. Logistic regression analysis results. Predicted variable – presence of hospitalizations throughout the period of follow-up

	β	β SE	OR [95% ДИ / CI]
Intercept	–29,473*	11,404	
TAPSE, мм / mm	0,454*	0,199	1,574 [1,119–2,487]
Глобальное продольное напряжение / GLS, %	–0,26*	0,107	0,771 [0,605–0,932]
ФВ ЛЖ / LV EF, %	0,244	0,125	1,277 [1,016–1,677]

Примечание: *Общая оценка модели: отношение правдоподобия p<0,001, тест Хосмера – Лемешоу p = 0,3, псевдо R2: 0,443, предсказательная точность (accuracy) 87%, AUC = 0,857, пороговая вероятность 0,59, чувствительность 90%, специфичность 69%; *p<0,05; ДИ – доверительный интервал; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана.*
Note: *Model overall assessment: likelihood ratio test p<0,001; Hosmer–Lemeshow Goodness of Fit (GOF) Test p = 0,3; pseudo R2: 0,443; accuracy 87%, AUC = 0,857, cut-off value 0,59, sensitivity 90%, specificity 69%. p-value: *<0,05; GLS – global longitudinal strain; LV EF – left ventricular ejection fraction; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion.*

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристики исследуемых групп
Table 2. Clinical and demographic characteristics of the studied groups

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 15	Группа 2 / Group 2, n = 44	Все наблюдения / All observations, n = 59	p [95% ДИ / CI]
Возраст, лет / Age, years, Me [1stQ; 3rdQ]	49 [43,0; 58,5]	45,5 [41,75; 50,25]	47 [42; 53]	0,181 [–2; 10]
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m², Me [1stQ; 3rdQ]	37,91 [39,21; 43,39]	33,17 [30,98; 35,06]	34,33 [32,3; 39,19]	0,056 [6,1; 10,8]
ИАГ (в час) / AHI (per hour), Me [1stQ; 3rdQ]	34 [36,5; 45,5]	28 [23,5; 36,0]	32 [26; 38]	0,067 [6,3; 16,0]
Средняя сатурация / Average saturation (SpO_2 %), Me [1stQ; 3rdQ]	93 [92; 94]	94 [94; 96]	94 [93; 95]	0,062 [–3; –1]
ТШХ, м / 6MWT, m, Me [1stQ; 3rdQ]	411,0 [378; 512]	409,9 [345; 554]	428,5 [345; 554]	0,189 [–22; –11]
Стаж АГ, лет / AH duration, years, Me [1stQ; 3rdQ]	5,5 [3; 7]	6,25 [2; 7,5]	5,25 [2; 7,5]	0,156 [–2; –3]
Эффективный медикаментозный контроль АД / effective medical BP control, n (%)	13 (86)	38 (87)	51 (86)	0,788
Терапия / Medication, n (%)				
БАБ / Beta-blockers	5 (33)	15 (35)	20 (34)	0,654
иАПФ/ ACE-I	7 (43)	18 (42)	25 (42)	0,738
сартаны / ARB	5 (36)	18 (42)	23 (39)	0,686
диуретики / diuretics	3 (18)	12 (26)	15 (25)	0,629
антагонисты Ca / CCB	8 (50)	24 (55)	32 (54)	0,742
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL, Me [1stQ; 3rdQ]	302,7 [128,13; 1135,22]	478,5 [138,25; 2235,2]	337,8 [128,3; 88,0]	0,235 [17,5; 48,4]
ФК ХСН по NYHA / FC HF, n (%)				
0	5 (33)	11 (25)	16 (27)	0,425
I	7 (47)	11 (25)	18 (31)	0,685
II	2 (13)	18 (41)	20 (34)	0,320
III	1 (7)	4 (9)	5 (8)	0,596

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; БАБ – β-адреноблокаторы; ДИ – доверительный интервал; ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ; иАПФ – ингибиторы АПФ; ИМТ – индекс массы тела; ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида;*
Note: *6MWT – 6-minute walk test; ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitors; AH – arterial hypertension; AHI – apnea–hypopnea index; ARB – Angiotensin-receptor blocker; BMI – body mass index; BP – blood pressure; CCB – calcium channel blocker; HF – heart failure; CI – confidence interval; FC – NYHA functional class; NT-proBNP – N-terminal pro-brain natriuretic peptide.*

для формирования электрической нестабильности и провокации аритмий.

В настоящее время у экспертов отсутствует окончательная картина ремоделирования сердца при формировании и прогрессировании артериальной гипертензии на фоне СОАС. Результаты многочисленных наблюдательных исследований и отдельные проведенные метаанализы указывают на выраженную неоднородность структурных изменений в сердце при данной коморбидности [15]. В качестве наиболее распространенных эхокардиографических паттернов у этой категории пациентов большинство авторов отмечают формирующиеся признаки гипертрофии миокарда ЛЖ [16], являющейся также одним из наиболее изученных предикторов неблагоприятных клинических исходов при сердечно-сосудистой патологии [17]. Однако в соответствии с современной патогенетической концепцией появлению эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда должен предшествовать значительный временной период перегрузки ЛЖ избыточным давлением. В связи с этим эхокардиографические признаки гипертрофии миокарда, как и снижение ФВ ЛЖ, не могут в полной мере претендовать на роль ранних прогностических маркеров в данной когорте пациентов.

С позиций прогностической значимости среди других потенциальных ранних эхокардиографических маркеров ремоделирования миокарда выгодно выделяется показатель глобальной продольной деформации миокарда. На значимую прогностическую роль данного параметра при хронической СНсФВ указывают результаты завершившихся крупных международных исследований TOPCAT и PARAMOUNT [18]. Авторы исследований при этом обращают внимание на то, что по своему прогностическому значению показатель GLS при хронической СНсФВ выглядел предпочтительнее, чем даже такой классический биомаркер, как ФВ ЛЖ [19, 20]. Эти закономерности в определенной степени нашли подтверждение и в нашем исследовании, продемонстрировавшем наибольшее прогностическое значение именно в отношении глобальной продольной деформации миокарда. Необходимо отметить, что выявленные закономерности также сохранялись после стандартизации по возрасту и массе тела. Это имеет принципиальное значение, поскольку, по данным популяционных исследований, значения GLS снижаются с возрастом.

В качестве других кандидатов на роль ранних предикторов патологического ремоделирования сердца при СОАС в литературе в последние годы активно обсуждаются различные показатели диастолической дисфункции ЛЖ [21, 22]. В соответствии с дизайном исследования диастолическая дисфункция ЛЖ выбрана критерием включения и, таким образом, присутствовала у всех вошедших в исследование пациентов. Учитывая многообразие возможных эхокардиографических вариантов (отношения E/A, E/e, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, индекс объема левого предсердия, септальная и латеральная скорость e'), формирующих группу больных с диастолической дисфункцией, в работе проанализированы отдельно возможные ассоциации данных параметров с исследуемыми клиническими показателями. Наиболее убедительно по результатам статистического анализа показано прогностическое значение в отношении повторных госпитализаций пациентов с СНсФВ лишь для одного из исследуемых параметров – индексированного объема левого предсердия (LAVI). Это в полной мере согласуется и с ранее проведенными исследованиями других авторов [23, 24], также указывающими на раннее увеличение объема левого предсердия при наличии обструктивных нарушений дыхания во сне.

Дополнительные трудности исследования структурных изменений сердца при артериальной гипертензии на фоне СОАС связаны с одновременным патологическим ремоделированием как левых, так и правых отделов сердца с развитием на определенном этапе легочной гипертензии и правожелудочковой дисфункции [25]. Известные практические сложности при этом вызваны визуализацией правых отделов сердца. Избыточные отложения жировой ткани, характерные для тучных пациентов с СОАС, дополнительно ограничивают ультразвуковое окно при проведении эхокардиографии. С учетом этих особенностей для оценки функционального состояния правого желудочка в данной работе выбран метод определения амплитуды систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), как один из наиболее доступных и воспроизводимых эхокардиографических методов исследования правого желудочка. Значимые ассоциации данного параметра с тяжестью дыхательных расстройств во сне и неблагоприятным прогнозом описаны в более ранних исследованиях других авторов [26]. Однако информация об ассоциации TAPSE при СОАС с таким важным клиническим показателем, как частота повторных госпитализаций, в литературных источниках представлена весьма ограниченно. По результатам статистического анализа полученных нами данных выявлена отчетливая корреляция значений TAPSE с регистрацией повторных госпитализаций по поводу ухудшения сердечно-сосудистых заболеваний, которая проявила себя в еще большей степени при проведении в дальнейшем регрессионного анализа и построении прогностической модели. С учетом особенностей патогенеза СОАС с одновременным вовлечением в патологический процесс ремоделирования правых и левых отделов сердца совместное использование в построенной нами прогностической модели ключевых эхокардиографических

маркеров раннего ремоделирования как правых, так и левых отделов (TAPSE и GLS) имеет принципиальное значение. Это подтверждено высокой диагностической чувствительностью и специфичностью представленной в нашем исследовании прогностической модели. Данная модель может существенно дополнить современные прогностические алгоритмы для пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с СОАС, и в будущем стать полезным практическим инструментом для выработки персонифицированной стратегии лечения данной когорты больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования указывают на значимую прогностическую роль при артериальной гипертензии, ассоциированной с СОАС, отдельных эхокардиографических параметров – продольной деформации миокарда левого желудочка и величины смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана. Полученные данные позволяют рассматривать указанные показатели в качестве ранних предикторов прогрессирования сердечной недостаточности и наступления неблагоприятных клинических исходов. Построенная с участием данных маркеров прогностическая модель в перспективе может быть использована для выработки персонифицированной стратегии лечения пациентов с указанной коморбидной патологией.

Конфликт интересов

А.В. Яковлев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Ефремов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Рябиков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Ф. Яковлева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Широких заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Шилов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Т. Тепляков входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.В. Гракова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Копьева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Яковлев Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4763-0961

Ефремов Иван Андреевич, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1704-2528

Рябиков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9868-855X

Яковлева Наталья Фаритовна, кандидат медицинских наук ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4736-6486

Широких Илья Валерьевич, врач-стажер федерального

Author Information Form

Yakovlev Alexey V., PhD, Associate Professor at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4763-0961

Efremov Ivan A., Postgraduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1704-2528

Ryabikov Andrey N., PhD, at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Chief Researcher at the Laboratory of Etiopathogenesis and Internal Disease Clinics, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9868-855X

Yakovleva Natalia F., PhD, Assistant at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4736-6486

Shirokikh Ilya V., Trainee doctor, Federal State Budgetary

государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул), Барнаул, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5324-3132

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

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

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

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

Institution “Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5324-3132

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

Teplyakov Alexander T., PhD, Professor, Chief Researcher at the Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0721-0038

Grakova Elena V., PhD, Leading Researcher at the Department of Myocardial Pathology, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4019-3735

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560- 4071-2016-8-7-13

2. Arnardottir E.S., Bjornsdottir E., Olafsdottir K.A., Benediktsdottir B., Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. European Respiratory Journal. 2016;47:194-202. doi: 10.1183/13993003.01148-2015.

3. Maedera M., Schochb O., Busera M. Ammann P., Rickli H. Obstructive sleep apnoea and heart failure. Cardiovascular Medicine. 2017;20:9-17. doi: 10.4414/cvm.2017.00452.

4. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарёв М.В., Свиряев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;1:78-82. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.

5. Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Рогоза А.Н. Эффективность комплексной медикаментозной и CPAP-терапии у пациентов с артериальной гипертонией 2-3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. Системные гипертензии. 2011;8(1):40. doi.org/10.26442/SG33110.

6. Baran R., Grimm D., Infanger M., Wehland M. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2300. doi: 10.3390/ijms22052300.

7. Bakker J.P, Weaver T.E, Parthasarathy S., Aloia M.S. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There. Chest. 2019;155(6):1272-1287. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.012.

8. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Salvo G., Donal E., Sade L., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1301–1310. doi:10.1093/ehjci/jex244.

9. Varghesea M., Sharmaa G., Shukla G. Setha S., Mishraa S., Guptab A., Bahl V. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: A case control study using speckle tracking imaging. Indian Heart J. 2017;69(3):305-310. doi: 10.1016/j.ihj.2016.12.011.

10. Tadic M., Gherbesi E., Faggiano A., Sala C., Carugo S., Cuspidi C. Is myocardial strain an early marker of systolic dysfunction in obstructive sleep apnoea? Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies J Hypertens. 2022;40(8):1461-1468. doi: 10.1097/HJH.0000000000003199.

11. Гусева В.П., Рябиков А.Н., Воронина Е.В., Малютина С.К. Изменения продольной систолической функции левого желудочка в зависимости от артериальной гипертензии и эффективности ее контроля: популяционный анализ. Кардиология. 2020;60(7):36–43. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n932.

12. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. Авербух В.М., Мадаева И.М., Куликов А.Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия. 2018;35:34-45.

13. Nagueh S.F, Smiseth O.A, Appleton C.P. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1321–1360 doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

14. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

15. Yu L., Li H., Liu X., Fan J., Zhu Q., Li J., Jiang J., Wang J. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. Herz. 2020;45(8):726-738. doi: 10.1007/s00059-019-04850-w.

16. Sascău R., Zota I.M., Stătescu C., Boișteanu D., Roca M., Maștaleru A., Leon Constantin M.M., Vasilcu T.F., Gavril R.S., Mitu F. Review of Echocardiographic Findings in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Can Respir J. 2018;2018:1206217. doi: 10.1155/2018/1206217.

17. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(5-6):446-455. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.002.

18. Stampehl M., Mann D., Nguyen J. Cota F., Colmenares C., Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. Echocardiography. 2015;32:71–78. doi: 10.1111/echo.12613.

19. Vecchis De R., Baldi C., Biase Di G. The relation between global longitudinal strain and serum natriuretic peptide is more strict than that found between the latter and left ventricular ejection fraction: a retrospective study in chronic heart failure. J Clin Med Res. 2015;7(12):979–988. doi: 10.14740/jocmr2370w.

20. Gozdzik A., Marwick T., Przewlocka-Kosmala M., Jankowska E., Ponikowski P., Kosmala W. Comparison of left ventricular longitudinal systolic function parameters in the prediction of adverse outcome in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1531-1540. doi: 10.1002/ehf2.13247.

21. Papanikolaou J., Ntalapascha M., Makris D., Koukoubani T., Tsolaki V., Zakynthinos G., Gourgoulianis K., Zakynthinos E. Affiliations expand. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619880076. doi: 10.1177/1753466619880076.

22. Leite A.R., Martinez D.M., Garcia-Rosa M.L, Macedo E., Lagoeiro A., Martins W., Vasques-Netto D. Santos C. Risk of Obstructive Sleep Apnea and Echocardiographic Parameters. Arq Bras Cardiol. 2019;113(6):1084-1089. doi: 10.5935/abc.20190181.

23. Wan Q., Xiang G., Xing Y., Hao S., Shu X., Pan C., Li S. Left atrial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a combined assessment by speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. Ann Palliat Med. 2021;10(3):2668-2678. doi: 10.21037/apm-20-1125.

24. Korcarz C., Peppard P., Young T., Chapman C., Hla K., Barnet J., Hagen E., Stein J. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep. 2016;39(6):1187-1195. doi: 10.5665/sleep.5828.

25. Arnaud C., Bochaton T., Pepin J., Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. Arch Cardiovasc Dis. 2020;113(5):350-358. doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.

26. Haranczyk M., Konieczynska M., Płazak W. Influence of obstructive sleep apnea on right heart structure and function. Adv Respir Med. 2021;89(5):493-500. doi: 10.5603/ARM.a2021.0095.

REFERENCES

1. Fomin I.V. Chronic heart failure in russian federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russian.).doi:10.15829/1560- 4071-2016-8-7-13.

2. Arnardottir E.S., Bjornsdottir E., Olafsdottir K.A., Benediktsdottir B., Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. European Respiratory Journal. 2016;47:194-202. doi: 10.1183/13993003.01148-2015.

3. Maedera M., Schochb O., Busera M. Ammann P., Rickli H. Obstructive sleep apnoea and heart failure. Cardiovascular Medicine. 2017;20:9-17. doi: 10.4414/cvm.2017.00452.

4. Medvedeva E.A, Korostovceva L.S, Sazonova Y.V. Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., Konradi A.O. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Chronic Heart Failure: A Cardiologist's Perspective. Russian Journal of Cardiology. 2018;1:8-82. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.

5. Sukmarova Z.N, Litvin A.Yu, Chazova I.E, Rogoza A.N. Effectiveness of complex medication and CPAP therapy in patients with arterial hypertension of the 2nd-3rd degree and severe obstructive sleep apnea syndrome. Systemic hypertension. 2011;8(1):40. (In Russian) doi.org/10.26442/SG33110.

6. Baran R., Grimm D., Infanger M., Wehland M. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. Int J Mol Sci. 2021;22(5):2300. doi: 10.3390/ijms22052300.

7. Bakker J.P, Weaver T.E, Parthasarathy S., Aloia M.S. Adherence to CPAP: What Should We Be Aiming For, and How Can We Get There. Chest. 2019;155(6):1272-1287. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.012.

8. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Salvo G., Donal E., Sade L., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18:1301–1310. doi:10.1093/ehjci/jex244.

9. Varghesea M., Sharmaa G., Shukla G. Setha S., Mishraa S., Guptab A., Bahl V. Longitudinal ventricular systolic dysfunction in patients with very severe obstructive sleep apnea: A case control study using speckle tracking imaging. Indian Heart J. 2017;69(3):305-310. doi: 10.1016/j.ihj.2016.12.011.

10. Tadic M., Gherbesi E., Faggiano A., Sala C., Carugo S., Cuspidi C. Is myocardial strain an early marker of systolic dysfunction in obstructive sleep apnoea? Findings from a meta-analysis of echocardiographic studies J Hypertens. 2022;40(8):1461-1468. doi: 10.1097/HJH.0000000000003199.

11. Guseva V.P., Ryabikov A.N., Voronina E.V., Malyutina S.K. The changes of left ventricular longitudinal systolic function depending on hypertension and its control: analysis in a population. Kardiologiia. 2020;60(7):36–43. (In Russian) doi: 10.18087/cardio.2020.7.n932.

12. Buzunov R.V, Palman A.D, Melnikov A.Yu, Averbukh V.M., Madayeva I.M., Kulikov A.N. Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. Effective Pharmacotherapy. 2018;35:34-45. (In Russian)

13. Nagueh S.F, Smiseth O.A, Appleton C.P. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:1321–1360 doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

14. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russ J Cardiol. 2020;25(11):4083. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.

15. Yu L., Li H., Liu X., Fan J., Zhu Q., Li J., Jiang J., Wang J. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. Herz. 2020;45(8):726-738. doi: 10.1007/s00059-019-04850-w.

16. Sascău R., Zota I.M., Stătescu C., Boișteanu D., Roca M., Maștaleru A., Leon Constantin M.M., Vasilcu T.F., Gavril R.S., Mitu F. Review of Echocardiographic Findings in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Can Respir J. 2018;2018:1206217. doi: 10.1155/2018/1206217.

17. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Prog Cardiovasc Dis. 2018;61(5-6):446-455. doi: 10.1016/j.pcad.2018.11.002.

18. Stampehl M., Mann D., Nguyen J. Cota F., Colmenares C., Dokainish H. Speckle strain echocardiography predicts outcome in patients with heart failure with both depressed and preserved left ventricular ejection fraction. Echocardiography. 2015;32:71–78. doi: 10.1111/echo.12613.

19. Vecchis De R., Baldi C., Biase Di G. The relation between global longitudinal strain and serum natriuretic peptide is more strict than that found between the latter and left ventricular ejection fraction: a retrospective study in chronic heart failure. J Clin Med Res. 2015;7(12):979–988. doi: 10.14740/jocmr2370w.

20. Gozdzik A., Marwick T., Przewlocka-Kosmala M., Jankowska E., Ponikowski P., Kosmala W. Comparison of left ventricular longitudinal systolic function parameters in the prediction of adverse outcome in heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1531-1540. doi: 10.1002/ehf2.13247.

21. Papanikolaou J., Ntalapascha M., Makris D., Koukoubani T., Tsolaki V., Zakynthinos G., Gourgoulianis K., Zakynthinos E. Affiliations expand. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. Ther Adv Respir Dis. 2019;13:1753466619880076. doi: 10.1177/1753466619880076.

22. Leite A.R., Martinez D.M., Garcia-Rosa M.L, Macedo E., Lagoeiro A., Martins W., Vasques-Netto D. Santos C. Risk of Obstructive Sleep Apnea and Echocardiographic Parameters. Arq Bras Cardiol. 2019;113(6):1084-1089. doi: 10.5935/abc.20190181.

23. Wan Q., Xiang G., Xing Y., Hao S., Shu X., Pan C., Li S. Left atrial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a combined assessment by speckle tracking and real-time three-dimensional echocardiography. Ann Palliat Med. 2021;10(3):2668-2678. doi: 10.21037/apm-20-1125.

24. Korcarz C., Peppard P., Young T., Chapman C., Hla K., Barnet J., Hagen E., Stein J. Effects of Obstructive Sleep Apnea and Obesity on Cardiac Remodeling: The Wisconsin Sleep Cohort Study. Sleep. 2016;39(6):1187-1195. doi: 10.5665/sleep.5828.

25. Arnaud C., Bochaton T., Pepin J., Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. Arch Cardiovasc Dis. 2020;113(5):350-358. doi: 10.1016/j.acvd.2020.01.003.

26. Haranczyk M., Konieczynska M., Płazak W. Influence of obstructive sleep apnea on right heart structure and function. Adv Respir Med. 2021;89(5):493-500. doi: 10.5603/ARM.a2021.0095.

Для цитирования: *Яковлев А.В., Ефремов И.А., Рябиков А.Н., Яковлева Н.Ф., Широких И.В., Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Копьева К.В. Эхокардиографические предикторы неблагоприятных клинических событий при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 161-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-161-172*

To cite: *Yakovlev A.V., Efremov I.A., Ryabikov A.N., Yakovleva N.F., Shirokikh I.V., Shilov S.N., Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kopeva K.V. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in combination with obstructive sleep apnea. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 161-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-161-172*

УДК 616.126
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-173-180

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

N-ГЛИКОЛИЛНЕЙРАМИНОВАЯ КИСЛОТА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ТРИГГЕР ИММУННОГО ОТТОРЖЕНИЯ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

А.Е. Костюнин, Т.В. Глушкова, М.А. Резвова, К.Ю. Клышников, П.С. Онищенко, Е.А. Овчаренко

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

Основные положения

• Стабилизация бычьего перикарда диглицидиловым эфиром этиленгликоля не экранирует содержащуюся в его структуре N-гликолилнейраминовую кислоту – один из наиболее иммунореактивных гликановых ксеноантигенов.

• N-гликолилнейраминовая кислота может являться потенциальным триггером раннего иммунного отторжения эпоксиобработанных ксенобиопротезов клапанов сердца.

Цель	Оценить присутствие N-гликолилнейраминовой кислоты (ГНК) в интактном бычьем перикарде, стабилизированном диглицидиловым эфиром этиленгликоля, а также в створках эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца (БП), эксплантированных по причине дисфункций.
Материалы и методы	Посредством иммуногистохимического окрашивания антителом к ГНК изучены фрагменты пяти лоскутов интактного эпоксиобработанного бычьего перикарда, применяемого в производстве БП. Аналогичным образом исследованы фрагменты створок восьми эпоксиобработанных БП со сроками функционирования от 1 дня до 68 мес. и иссеченных при репротезировании. В качестве положительного и отрицательного контролей использовали нативный бычий перикард и створки трех аортальных клапанов, удаленных при протезировании у пациентов с аортальным стенозом, соответственно.
Результаты	Положительное окрашивание ГНК отмечено в интактном эпоксиобработанном ксеноперикарде и створках БП, иссеченных через 1, 2, 20 и 42 дня после имплантации. Ткани БП, функционировавшего 30 мес., характеризовались следовым присутствием ГНК. В створках аортальных клапанов и БП, эксплантированных через 34, 63 и 68 мес., ГНК не выявлена.
Заключение	Стабилизация ксенобиоматериала диглицидиловым эфиром этиленгликоля не экранирует ГНК. Данный сахарид сохраняется в структуре биоматериала функционирующих эпоксиобработанных БП около 2,5 лет после имплантации.
Ключевые слова	Биологические протезы клапанов сердца • Структурная дегенерация клапанов • Иммунное отторжение • N-гликолилнейраминовая кислота

Поступила в редакцию: *03.05.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.06.2023;* ***принята к печати:*** *05.07.2023*

N-GLYCOLYLNEURAMINIC ACID AS A POSSIBLE TRIGGER FOR IMMUNE REJECTION OF EPOXY-TREATED XENO-PERICARDIAL HEART VALVE BIOPROSTHESES

A.E. Kostyunin, T.V. Glushkova, M.A. Rezvova, K.Yu. Klyshnikov, P.S. Onishchenko, E.A. Ovcharenko

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

Highlights

• Stabilization of bovine pericardial tissue by ethylene glycol diglycidyl ether does not remove the N-glycolylneuraminic acid contained in its structure, which is one of the most immunoreactive glycan xenoantigens.

Для корреспонденции: *Александр Евгеньевич Костюнин, rhabdophis_tigrina@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexander E. Kostyunin, rhabdophis_tigrina@mail.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

• N-glycolylneuraminic acid can potentially cause early immune rejection of epoxy-treated bioprosthetic heart valves.

Aim	To assess the presence of N-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc) in an intact bovine pericardial tissue stabilized by ethylene glycol diglycidyl ether and in the leaflets of epoxy-treated bioprosthetic heart valves (BHV) explanted due to dysfunction.
Methods	By means of immunochemistry (using anti-Neu5Gc antibodies), we studied the fragments of 5 samples of intact epoxy-treated bovine pericardium commonly used in cardiac surgery. Similarly, we examined the fragments of the leaflets of 8 epoxy-treated BHVs that lasted for different time periods (1 day to 68 months) and excised during reoperation. The native bovine pericardium and the leaflets of 3 human aortic valves (AV) removed during reoperation in patients with aortic stenosis were used as positive and negative controls, respectively.
Results	Positive reaction for Neu5Gc was observed in intact epoxy-treated xenopericardium and BHVs excised 1, 2, 20 and 42 days after implantation. The tissue of BHV that had lasted 30 months was characterized by the faint presence of Neu5Gc. In the leaflets of AV and in BHVs, explanted after 34, 63 and 68 months, Neu5Gc was not detected.
Conclusion	Stabilization of xenobiomaterial with ethylene glycol diglycidyl ether does not remove the Neu5Gc. This saccharide remains in the biological tissue of epoxy-treated BHV for about 2.5 years after implantation.
Keywords	Bioprosthetic heart valve • Structural valves degeneration • Immune rejection • N-glycolylneuraminic acid

Received: *03.05.2023;* ***received in revised form:*** *14.06.2023;* ***accepted:*** *05.07.2023*

Список сокращений

БП – биологические протезы
ГА – глутаровый альдегид
ГНК – N-гликолилнейраминовая кислота
ДЭЭ – диглицидиловый эфир этиленгликоля

Введение

При протезировании несостоятельных клапанов сердца в современной хирургии широко применяют ксеногенные биологические протезы (БП), изготовленные из химически стабилизированных тканей животного происхождения (бычьего перикарда или аортального комплекса свиньи) [1]. БП характеризуются низкой тромбогенностью и оптимальными гидродинамическими параметрами транспротезного тока крови, приближенными к таковым естественных клапанов сердца [2]. Вместе с тем БП относительно недолговечны: сроки функционирования большинства моделей этих медицинских изделий составляют в среднем 10–15 лет [3]. В качестве основной причины протезных дисфункций выступает структурная дегенерация биологического компонента имплантатов [4, 5]. Последняя представляет собой постепенный необратимый процесс ухудшения свойств биоматериала, обусловленный повреждением и кальцификацией его волокнистой основы [4, 5]. Вследствие накопления дегенеративных изменений в створчатом аппарате БП формируются перфорации и крупные кальцификаты, что приводит к недостаточности и/или стенозированию клапана [4, 5].

Одним из ведущих факторов развития структурной дегенерации является хроническое иммунное отторжение БП [6], главными триггерами которого служат остаточные углеводные антигены животных, в том числе N-гликолилнейраминовая кислота (ГНК) [7]. ГНК принадлежит классу сиаловых кислот, она выступает в качестве терминального звена полисахаридов, конъюгированных с белками и липидами клеточных мембран и внеклеточного матрикса [8]. ГНК обильно синтезируется в тканях большинства млекопитающих, включая свиней и крупный рогатый скот, однако отсутствует в организме человека, вследствие чего люди лишены иммунной толерантности к ней [9].

Ранее показано, что ГНК не разрушается и не экранируется при химической стабилизации биоматериала растворами на основе глутарового альдегида (ГА) [10]. Следует подчеркнуть, что ГА является главным консервантом, используемым при производстве подавляющего большинства коммерческих марок БП по всему миру [11]. В то же время в Российской Федерации применяют уникальную технологию обработки БП диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [11]. Согласно теоретическим представлениям фиксация биоматериала ДЭЭ может экранировать ГНК и другие ксеногликаны, препят-

ствуя развитию антительного и клеточного иммунного ответа против эпоксиобработанных БП [12]. Впрочем, до настоящего времени это предположение не проверяли экспериментально.

Целью настоящей работы стала оценка способности обработки ДЭЭ разрушать или маскировать ГНК от распознавания специфическими антителами. Для этого мы изучили фиксированный ДЭЭ бычий перикард и удаленные при реоперациях эпоксиобработанные ксеноперикардиальные БП посредством иммуногистохимического метода.

Материалы и методы

Настоящее исследование состояло из двух последовательных этапов.

Первым этапом мы оценивали способность обработки ДЭЭ разрушать или маскировать содержащуюся в биоматериале ГНК. С этой целью мы использовали фрагменты пяти лоскутов эпоксиобработанного бычьего перикарда «КемПерипласНео» (ЗАО «НеоКор», Россия), применяемого в производстве БП. Образцы были получены в растворе ДЭЭ, после чего подвергнуты отмывке в 0,9% растворе хлорида натрия в течение 15 мин и заморожены в жидком азоте для выполнения дальнейшей пробоподготовки. В качестве положительного контроля применяли нефиксированный бычий перикард, любезно предоставленный ЗАО «НеоКор» (Россия). Образцы находились в 0,9% растворе хлорида натрия при 4 °C и по прибытии в лабораторию были заморожены в жидком азоте. В качестве отрицательного контроля мы использовали створки трех аортальных клапанов человека, удаленных в ходе операций протезирования по причине кальцинирующего аортального стеноза. Последние доставляли в лабораторию в 0,9% растворе хлорида натрия в течение 15–20 мин после иссечения и затем замораживали. Замороженные образцы применяли для изготовления серийных срезов толщиной 6 мкм с помощью криотома Microm HM 525 (Thermo Scientific, Германия). Срезы располагали на предметные стекла в количестве 4–5 штук.

Для выявления ГНК в срезах тканей применяли иммуногистохимический метод с докрашиванием гематоксилином. Перед окрашиванием срезы 10 мин фиксировали в 4% параформальдегиде, после чего трехкратно отмывали (по 5 мин) в фосфатно-солевом буфере (ФСБ) (pH 7,4) на шейкере Polymax 1040 (Heidolph Instruments, Германия) при 30 об./мин. Далее блокировали эндогенную пероксидазу 4% раствором пероксида водорода в течение 5 мин и после двукратной отмывки срезов в ФСБ блокировали неспецифическое связывание антител 0,1% солевым раствором человеческого сывороточного альбумина (A1653-5G, Sigma-Aldrich, США). Для детекции ГНК применяли соответствующее куриное антитело (146903, BioLegend, США), разведенное в соотношении 1:100 в 0,1% солевом растворе человеческого сывороточного альбумина. Инкубацию срезов с первичным антителом производили в закрытом коробе в течение 20 ч при 4 °C. После трехкратной отмывки в ФСБ срезы 45 мин обрабатывали противокуриным козьим антителом, коньюгированным с пероксидазой хрена (ab97135, Abcam, Великобритания). Затем срезы трижды отмывали в ФСБ и инкубировали с 0,087% раствором диаминобензидина из набора NovoLink Polimer Detection System (RE7150-CE, Leica Biosystems, США) в течение 2 мин. Далее срезы 5 мин отмывали в бидистиллированной воде и помещали на 15 мин в гематоксилин Майера (05-002, «БиоВитрум», Россия). После этого производили подсинение срезов в проточной воде (5 мин), их обезвоживание в трех сменах 95% этанола (по 5 мин) и просветление в трех сменах ксилола (по 5 мин), в конце заключая под покровное стекло с помощью монтирующей среды Витрогель (12-005, «БиоВитрум», Россия). В качестве отрицательного контроля антител использовали срезы, окрашиваемые по описанному протоколу без добавления первичного или вторичного антитела. Анализ срезов с иммуногистохимическими окрасками осуществляли посредством светового микроскопа AxioImager.A1 (Zeiss, Германия), обработку изображений производили с помощью программы AxioVision (Zeiss, Германия).

Целью второго этапа исследования стало определение временных рамок, в течение которых ГНК сохраняется в биоматериале имплантированных пациентам эпоксиобработанных БП. Для этого нами изучены фрагменты створок 8 ксеноперикардиальных БП моделей «ЮниЛайн» (n = 5) и «ТиАра» (n = 3) (ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия), иссеченных из митральной и аортальной позиций в ходе операций репротезирования у 8 реципиентов соответственно. Сроки функционирования полученных БП составили от 1 дня до 68 мес. (*таблица*). Причины дисфункций БП в раннем послеоперационном периоде (2–42 дня) включали острый тромбоз и деформацию проволочного каркаса, приведшие к стенозированию и недостаточности имплантатов соответственно. Эксплантация БП, функционировавшего один день, не была связана с его дисфункцией и выполнена в ходе экстренного хирургического вмешательства по причине разрыва задней стенки левого желудочка. Причиной дисфункции БП, удаленных через 30–68 мес., стала структурная дегенерация клапанов.

После транспортировки БП в лабораторию производили отделение створок от каркаса, которые затем замораживали в жидком азоте. Подготовку срезов, окрашивание антителами к ГНК и последующий анализ производили в соответствии с вышеописанной методикой.

Удаленные аортальные клапаны и БП использовали при наличии подписанного добровольного информированного согласия пациентов. Исследо-

вание одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты

Изучение срезов нативного (необработанного) бычьего перикарда, инкубированных с антителом к ГНК, показало, что интенсивное положительное окрашивание солокализуется с присутствующими в биоткани клетками (рис. 1). Также окрашивание на ГНК наблюдали вдоль коллагеновых волокон ксеноперикарда. Аналогичная картина отмечена при анализе срезов эпоксиобработанного бычьего перикарда. Створки аортальных клапанов человека (отрицательный контроль) не показали признаков присутствия ГНК.

Обработка антителом к ГНК створок иссеченных эпоксиобработанных БП продемонстрировала значительную разницу в интенсивности окрашивания, зависящую от времени функционирования имплантатов (рис. 2). В частности, характер окрашивания функционировавших до полутора месяцев БП не различался между собой и не отличался от такового нативного и интактного эпоксиобработанного БП. Окрашивание створок БП, иссеченного через 30 мес. после имплантации, показало следовое присутствие ГНК во внеклеточном матриксе, при этом слабое положительное окрашивание наблюдалось как вдоль коллагеновых волокон, так и на поверхности остаточных клеток донора. Наконец, эксплантированные через 34, 63 и 68 мес. БП не демонстрировали положительного окрашивания на ГНК.

Обсуждение

ГНК является сахаридом, присутствующим в тканях большинства млекопитающих, но не экспрессирующимся в организме человека [13]. Неспособность людей синтезировать ГНК связана с эволюционной инактивацией гена *Cmah*, кодирующего ответственный за ее образование фермент – гидроксилазу цитидин-монофосфат-N-ацетилнейраминовой кислоты [13]. Эволюционная утрата ГНК привела к потере иммунной толерантности к этому сахариду, вследствие чего люди продуцируют специфичные антитела, определяемые в сыворотке крови примерно у 85% здоровых лиц [14]. Последние исследования продемонстрировали, что у реципиентов ксеногенных БП уровни антител к ГНК значительно увеличиваются через месяц после имплантации и остаются выше исходного уровня спустя 24 мес. [8]. Причем этого не наблюдается у пациентов, которым выполнено аортокоронарное

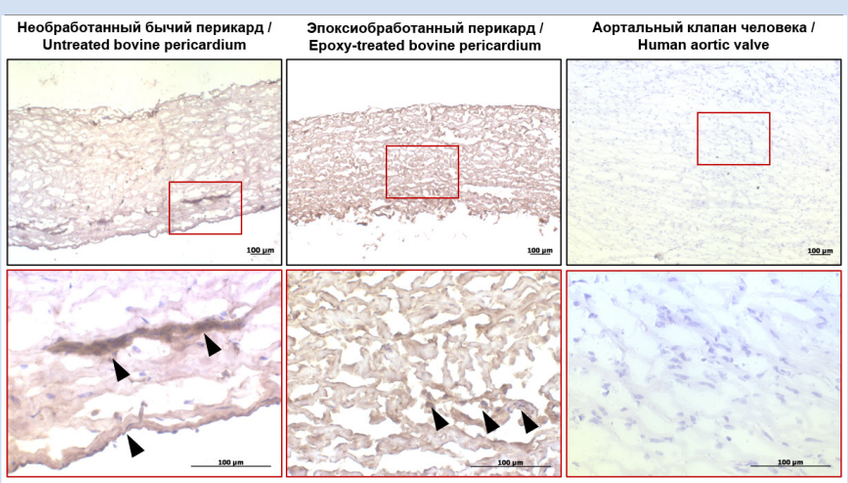


Рисунок 1. Результаты иммуногистохимического окрашивания исследуемых биологических тканей антителом к N-гликолилнейраминовой кислоте. Стрелки указывают на клеточный компонент ксеноперикарда. Обращает внимание отсутствие положительного окрашивания, ассоциированного с клетками или волокнистым компонентом ткани в нативных аортальных клапанах человека (отрицательный контроль)
Figure 1. Immunohistochemical staining using anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies. Arrow heads indicate cells of the xenopericardium. Note the absence of positive reaction for cells or fibers of the native human aortic valves (negative control)

Основные характеристики изученных биопротезов клапанов сердца и их реципиентов
Main characteristics of the studied bioprosthetic heart valves and their recipients

Случай / Case	Пол пациента / Patient gender	Возраст пациента, лет / Patient age, years	Время работы БП / BHVs lifespan	Причина дисфункции / Cause of dysfunction
1	Женщина / Female	71	1 день / 1 day	Эксплантация не связана с дисфункцией БП / Explantation is not associated with BHV dysfunction
2	Женщина / Female	72	2 дня / 2 days	Тромбоз / Thrombosis
3	Женщина / Female	72	20 дней / 20 days	Деформация каркаса / Frame deformation
4	Мужчина / Male	75	42 дня / 42 days	Деформация каркаса / Frame deformation
5	Женщина / Female	68	30 мес. / 30 months	СД / SVD
6	Мужчина / Male	72	34 мес. / 34 months	СД / SVD
7	Женщина / Female	77	63 мес. / 63 months	СД / SVD
8	Мужчина / Male	66	68 мес. / 68 months	СД / SVD

Примечание: *БП – биопротезы клапанов сердца; СД – структурная дегенерация клапанов.*
Note: *BHV – bioprosthetic heart valve; SVD – structural valve degeneration.*

шунтирование или произведена замена нативного клапана сердца механическим протезом [8].

Предположительно, осаждение антител в БП стимулирует воспалительную клеточную инфильтрацию имплантатов, тогда как иммунные клетки способствуют развитию структурной дегенерации клапанов через продукцию широкого спектра матрикс-деградирующих ферментов и кальций-связывающих белков [12, 15]. Эксперименты на модели подкожной имплантации *Cmah*-дефицитным мышам фрагментов ГА-фиксированных БП показывают, что предварительная обработка образцов человеческими или мышиными антителами к ГНК способствует их ускоренной кальцификации по сравнению с таковыми, не обрабатываемыми антителами или взятыми от *Cmah*-дефицитных свиней [8].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что стабилизация биоматериала с применением ДЭЭ не дает дополнительных преимуществ по снижению ГНК-обусловленной иммуногенности ксенобиоматериала относительно более распространенной обработки ГА [10]. Вероятно, этот способ консервации не устраняет и другие гликановые ксеноантигены, такие как галактоза-α1,3-галактоза, выявляемые в ГА-фиксированных тканях методами иммунодетекции [16]. Впрочем, это предположение требует экспериментальной проверки.

Важнейшей составляющей нашего исследования следует назвать выявление сроков, в течение которых присутствующая в структуре эпоксиобработанных БП ГНК остается доступной для связывания с антителами. Они составляют не более 2,5 лет. В то же время сопровождаемую агрессивной инфильтрацией иммунными клетками структурную дегенерацию клапанов, как правило, выявляют значительно позже – через 5–10 лет после имплантации БП [17, 18]. Эти данные указывают на то, что ГНК вряд ли выступает в качестве триггера хронического воспалительного поражения БП, возникающего через несколько лет после протезирования. Таковыми, вероятно, являются более устойчивые гликановые или белковые ксеноантигены. Например, согласно недавним исследованиям, в составе ГА-фиксированного бычьего перикарда обнаружено 19 белков, к которым реципиенты БП вырабатывают специфичные антитела [19]. Тем не менее ГНК может быть одним из главных триггеров раннего отторжения БП [20].

В настоящее время не разработано недорогих и эффективных способов устранения содержащейся в биоматериале ГНК и других ксеногликанов. В качестве возможных путей решения указанной проблемы предложено выведение генномодифицированных животных, не экспрессирующих иммунореактивные гликановые антигены, однако из-за высокой стоимости этот метод применяется лишь в рамках экспериментальной деятельности и почти не находит выход в клиническую практику [12]. Другим путем может стать децеллюляризация, или ферментная обработка биоматериала, показавшая удовлетворительные результаты при попытке удалить из структуры ксенотканей еще один важнейший ксеноантиген – галактоза-α1,3-галактозу [21, 22]. Тем не менее применимость этого подхода для устранения ГНК в эпоксиобработанном ксеноперикарде требует изучения [12].

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют наличие неэкранированной ГНК в эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезах клапанов сердца, сохраняющейся в периоде до 2,5 лет после имплантации. Исходя из этого можно предположить, что широко применяемый в России метод стабилизации ксенобиоматериала ДЭЭ не имеет преимуществ перед консервацией ГА в отношении

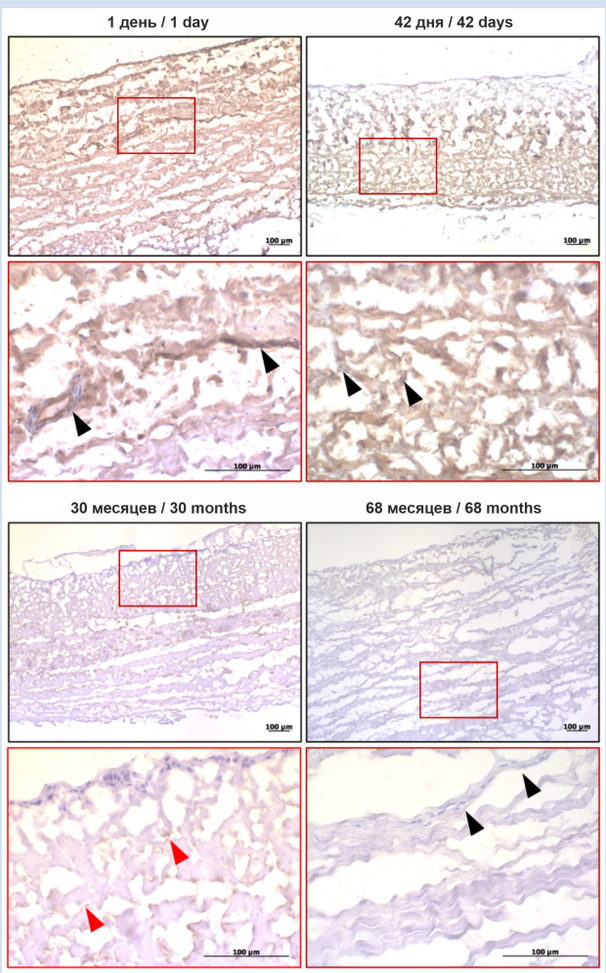


Рисунок 2. Результаты иммуногистохимического окрашивания створок эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца антителом к N-гликолилнейраминовой кислоте. Черные стрелки указывают на остаточные клетки донора и клеточный дебрис. Красные стрелки демонстрируют слабое положительное окрашивание, свидетельствующее о следовом присутствии N-гликолилнейраминовой кислоты

Figure 2. Immunohistochemical staining of the leaflets of epoxy-treated bioprosthetic heart valves using anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies. Black arrow heads indicate residual cells and cellular debris. Red arrow heads indicate weak positive reaction, indicating the trace presence of N-glycolylneuraminic acid

экранирования или разрушения ГНК – одного из наиболее иммунореактивных гликановых ксеноантигенов. С учетом того что ГНК может быть ответственна за раннюю кальцификацию или иммунное отторжение имплантатов, необходима разработка подходов к дополнительной модификации эпоксиобработанного биоматериала, позволяющих устранять или маскировать гликановые ксеноантигены.

Конфликт интересов

А.Е. Костюнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Глушкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Резвова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН по фундаментальной теме 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

Костюнин Александр Евгеньевич, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Резвова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Клышников Кирилл Юрьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Овчаренко Евгений Андреевич, кандидат технических наук заведующий лабораторией новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Author Information Form

Kostyunin Alexander E., PhD, researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6099-0315

Glushkova Tatyana V., PhD, senior researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4890-0393

Rezvova Maria A., a junior research assistant at the Laboratory of New Biomaterials, the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4405-8904

Klyshnikov Kirill Yu., PhD, a research assistant at the Laboratory of New Biomaterials, the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3211-1250

Onishchenko Pavel S., a junior research assistant at the Laboratory of New Biomaterials, the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Ovcharenko Evgeniy A., PhD, Head of the Laboratory of New Biomaterials, the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7477-3979

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

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

GTV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тимченко Т.П. Бисфосфонаты как потенциальные ингибиторы кальцификации биопротезов клапанов сердца (обзор). Современные технологии в медицине. 2022; 14(2):68-79. doi:10.17691/stm2022.14.2.07

2. Head S.J., Çelik M., Kappetein A.P. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. Eur. Heart J. 2017; 38(28):2183-2191. doi:10.1093/eurheartj/ehx141

3. Fatima B., Mohananey D., Khan F.W., Jobanputra Y., Tummala R., Banerjee K., Krishnaswamy A., Mick S., Tuzcu E.M., Blackstone E., Svensson L., Kapadia S. Durability data for bioprosthetic surgical aortic valve: a systematic review. JAMA Cardiol. 2019; 4(1):71-80. doi:10.1001/jamacardio.2018.4045

4. Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., Eltchaninoff H., Vahanian A., Modine T., Lancellotti P., Sondergaard L., Ludman P.F., Tamburino C., Piazza N., Hancock J., Mehilli J., Byrne R.A., Baumbach A., Kappetein A.P., Windecker S., Bax J., Haude M.. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2017; 38(45):3382-3390. doi:10.1093/eurheartj/ehx303

5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G., Treede H., Sarano M.E., Feldman T., Wijeysundera H.C., Topilsky Y., Aupart M., Reardon M.J., Mackensen G.B., Szeto W.Y., Kornowski R., Gammie J.S., Yoganathan A.P., Arbel Y., Borger M.A., Simonato M., Reisman M., Makkar R.R., Abizaid A., McCabe J.M., Dahle G., Aldea G.S., Leipsic J., Pibarot P., Moat N.E., Mack M.J., Kappetein A.P., Leon M.B.; VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. Circulation. 2018; 137(4):388-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729

6. Bozso, S.J., Kang, J.J., Basu, R. Adam B., Dyck J.R.B., Oudit G.Y., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. Structural valve deterioration is linked to increased immune infiltrate and chemokine expression. J Cardiovasc Trans Res. 2021;14:503-512. doi:10.1007/s12265-020-10080-x

7. Bozso S.J., El-Andari R., Al-Adra D., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. A review of the immune response stimulated by xenogenic tissue heart valves. Scand J Immunol. 2021; 93(4):e13018. doi:10.1111/sji.13018

8. Senage T., Paul A., Le Tourneau T., Fellah-Hebia I., Vadori M., Bashir S. et al. The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. Nat Med. 2022; 28(2):283-294. doi:10.1038/s41591-022-01682-w

9. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M.E. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardia as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. Xenotransplantation. 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406

10. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. Xenotransplantation. 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260

11. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; (1):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11

12. Костюнин А.Е., Резвова М.А. Роль остаточных ксеноантигенов в дегенерации ксеногенных биопротезов клапанов сердца. Иммунология. 2019; 40(4):56-63. doi:10.24411/0206-4952-2019-14005

13. Altman M.O., Gagneux P. Absence of Neu5Gc and presence of anti-Neu5Gc antibodies in humans – an evolutionary perspective. Front Immunol. 2019; 10:789. doi: 10.3389/fimmu.2019.00789

14. Zhu A., Hurst R. Anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies identified in healthy human serum. Xenotransplantation. 2002; 9(6):376-381. doi:10.1034/j.1399-3089.2002.02138.x

15. Marro M., Kossar A.P., Xue Y., Frasca A., Levy R.J., Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration. J Am Heart Assoc. 2021; 10(3):e018921. doi:10.1161/JAHA.120.018921

16. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. Xenotransplantation. 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044

17. Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Исследование клеточного состава кальцинированных биопротезов клапанов сердца. Вестник РАМН. 2015; 70(6):662-668. doi:10.15690/vramn560

18. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyaev N.. Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural pathology of atherosclerosis, calcific aortic valve disease, and bioprosthetic heart valve degeneration: commonalities and differences. Int J Mol Sci. 2020; 21(20):7434. doi:10.3390/ijms21207434

19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. Proteomics Clin. Appl. 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129

20. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. Lancet. 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4

21. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. Xenotransplantation. 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464

22. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α-Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. Cell Tissue Bank. 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4

REFERENCES

1. Timchenko T.P. Bisphosphonates as potential inhibitors of calcification in bioprosthetic heart valves (review). Modern Technologies in Medicine. 2022; 14(2):68-79. doi:10.17691/stm2022.14.2.07 (in Russian)

2. Head S.J., Çelik M., Kappetein A.P. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. Eur. Heart J. 2017; 38(28):2183-2191. doi:10.1093/eurheartj/ehx141

3. Fatima B., Mohananey D., Khan F.W., Jobanputra Y., Tummala R., Banerjee K., Krishnaswamy A., Mick S., Tuzcu E.M., Blackstone E., Svensson L., Kapadia S. Durability data for bioprosthetic surgical aortic valve: a systematic review. JAMA Cardiol. 2019; 4(1):71-80. doi:10.1001/jamacardio.2018.4045

4. Capodanno D., Petronio A.S., Prendergast B., Eltchaninoff H., Vahanian A., Modine T., Lancellotti P., Sondergaard L., Ludman P.F., Tamburino C., Piazza N., Hancock J., Mehilli J., Byrne R.A., Baumbach A., Kappetein A.P., Windecker S., Bax J., Haude M.. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur. Heart J. 2017; 38(45):3382-3390. doi:10.1093/eurheartj/ehx303

5. Dvir D., Bourguignon T., Otto C.M., Hahn R.T., Rosenhek R., Webb J.G., Treede H., Sarano M.E., Feldman T., Wijeysundera H.C., Topilsky Y., Aupart M., Reardon M.J., Mackensen G.B., Szeto W.Y., Kornowski R., Gammie J.S., Yoganathan A.P., Arbel Y., Borger M.A., Simonato M., Reisman M., Makkar R.R., Abizaid A., McCabe J.M., Dahle G., Aldea G.S., Leipsic J., Pibarot P., Moat N.E., Mack M.J., Kappetein A.P., Leon M.B.; VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. Circulation. 2018; 137(4):388-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729

6. Bozso, S.J., Kang, J.J., Basu, R. Adam B., Dyck J.R.B., Oudit G.Y., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. Structural valve deterioration is linked to increased immune infiltrate and chemokine expression. J Cardiovasc Trans Res. 2021;14:503-512. doi:10.1007/s12265-020-10080-x

7. Bozso S.J., El-Andari R., Al-Adra D., Moon M.C., Freed D.H., Nagendran J., Nagendran J. A review of the immune response stimulated by xenogenic tissue heart valves. Scand J Immunol. 2021; 93(4):e13018. doi:10.1111/sji.13018

8. Senage T., Paul A., Le Tourneau T., Fellah-Hebia I., Vadori M., Bashir S. et al. The role of antibody responses against glycans in bioprosthetic heart valve calcification and deterioration. Nat Med. 2022; 28(2):283-294. doi:10.1038/s41591-022-01682-w

9. Barone A., Benktander J., Whiddon C., Jin C., Galli C., Teneberg S., Breimer M.E. Glycosphingolipids of porcine, bovine, and equine pericardia as potential immune targets in bioprosthetic heart valve grafts. Xenotransplantation. 2018; 25(5):e12406. doi:10.1111/xen.12406

10. Reuven E.M., Leviatan Ben-Arye S., Marshanski T., Breimer M.E., Yu H., Fellah-Hebia I., Roussel J.C., Costa C., Galiñanes M., Mañez R., Le Tourneau T., Soulillou J.P., Cozzi E., Chen X., Padler-Karavani V. Characterization of immunogenic Neu5Gc in bioprosthetic heart valves. Xenotransplantation. 2016; 23(5):381-92. doi:10.1111/xen.12260

11. Barbarash L.S., Zhuravleva I.Yu. Bioprosthetic heart valve evolution: two decades of advances and challenges. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2012; 1:4-11. doi:10.17802/2306-1278-2012-1-4-11 (in Russian)

12. Kostyunin A.E., Rezvova M.A. The role of residual xenoanthigens in the degeneration of xenogenic bioprosthetic heart valves. Immunologiya. 2019; 40(4):56-63. doi:10.24411/0206-4952-2019-14005 (in Russian)

13. Altman M.O., Gagneux P. Absence of Neu5Gc and presence of anti-Neu5Gc antibodies in humans – an evolutionary perspective. Front Immunol. 2019; 10:789. doi: 10.3389/fimmu.2019.00789

14. Zhu A., Hurst R. Anti-N-glycolylneuraminic acid antibodies identified in healthy human serum. Xenotransplantation. 2002; 9(6):376-381. doi:10.1034/j.1399-3089.2002.02138.x

15. Marro M., Kossar A.P., Xue Y., Frasca A., Levy R.J., Ferrari G. Noncalcific mechanisms of bioprosthetic structural valve degeneration. J Am Heart Assoc. 2021; 10(3):e018921. doi:10.1161/JAHA.120.018921

16. Naso F., Gandaglia A., Bottio T., Tarzia V., Nottle M.B., d'Apice A.J., Cowan P.J., Cozzi E., Galli C., Lagutina I., Lazzari G., Iop L., Spina M., Gerosa G. First quantification of alpha-Gal epitope in current glutaraldehyde-fixed heart valve bioprostheses. Xenotransplantation. 2013; 20(4):252-261. doi:10.1111/xen.12044

17. Mukhamadiyarov R.A., Rutkovskaya N.V., Sidorova O.D., Barbarash L.S. Cellular composition of calcified bioprosthetic heart valves. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70(6):662-668. doi:10.15690/vramn560 (in Russian)

18. Kostyunin A., Mukhamadiyarov R., Glushkova T., Bogdanov L., Shishkova D., Osyaev N.. Ovcharenko E., Kutikhin A. Ultrastructural pathology of atherosclerosis, calcific aortic valve disease, and bioprosthetic heart valve degeneration: commonalities and differences. Int J Mol Sci. 2020; 21(20):7434. doi:10.3390/ijms21207434

19. Gates K.V., Xing Q., Griffiths L.G. Immunoproteomic identification of noncarbohydrate antigens eliciting graft-specific adaptive immune responses in patients with bovine pericardial bioprosthetic heart valves. Proteomics Clin. Appl. 2019; 13(4):e1800129. doi:10.1002/prca.201800129

20. Fournier P.E., Thuny F., Grisoli D., Lepidi H., Vitte J., Casalta J.P., Weiller P.J., Habib G., Raoult D. A deadly aversion to pork. Lancet. 2011; 377(9776):1542. doi:10.1016/S0140-6736(11)60021-4

21. Heuschkel M.A., Leitolis A., Roderjan J.G., Suss P.H., Luzia C.A.O., da Costa F.D.A., Correa A., Stimamiglio M.A. In vitro evaluation of bovine pericardium after a soft decellularization approach for use in tissue engineering. Xenotransplantation. 2019; 26(2):e12464. doi:10.1111/xen.12464

22. Wu L.C., Kuo Y.J., Sun F.W., Chen C.H., Chiang C.J., Weng P.W., Tsuang Y.H., Huang Y.Y. Optimized decellularization protocol including α-Gal epitope reduction for fabrication of an acellular porcine annulus fibrosus scaffold. Cell Tissue Bank. 2017; 18(3):383-396. doi:10.1007/s10561-017-9619-4

Для цитирования: *Костюнин А.Е., Глушкова Т.В., Резвова М.А., Клышников К.Ю., Онищенко П.С., Овчаренко Е.А. N-гликолилнейраминовая кислота как возможный триггер иммунного отторжения эпоксиобработанных ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 173-180. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-173-180*

To cite: *Kostyunin A.E., Glushkova T.V., Rezvova M.A., Klyshnikov K.Yu., Onishchenko P.S., Ovcharenko E.A. N-glycolylneuraminic acid as a possible trigger for immune rejection of epoxy-treated xeno-pericardial heart valve bioprostheses. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 173-180. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-173-180*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-181-191

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В МОСКВЕ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

А.А. Калининская[1, 2], В.О. Щепин[1], А.В. Лазарев[1], М.В. Кизеев[1], С.И. Шляфер[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ул. Воронцово поле, 12/1, Москва, Российская Федерация, 105064; [2] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Шарикоподшипниковская, 9, Москва, Российская Федерация, 115088; [3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, 11, Москва, Российская Федерация, 127254

Основные положения

• Отмечены более высокие показатели заболеваемости COVID-19 и смертности населения в Москве, чем в РФ, в ковидный и постковидный периоды (2020–2021 гг.). Определена необходимость разработки на региональном уровне управленческих решений по усилению профилактической диспансерной работы и реабилитации пациентов.

Цель	Анализ медико-демографических показателей в Москве, РФ и ее субъектах в условиях пандемии COVID-19 для разработки управленческих решений по профилактике коронавирусной инфекции, диспансеризации и реабилитации пациентов в ковидном и постковидном периодах на региональном уровне.
Материалы и методы	Статистический, аналитический, непосредственного наблюдения. Использованы данные Федеральной службы государственной статистики, статистические материалы ЦНИИОИЗ Минздрава России 2012–2022 гг.
Результаты	Уровень общей заболеваемости населения в Москве (2021 г.) составил 148 906,0 на 100 тыс. населения. Наибольшие показатели отмечены в классах: «болезни органов дыхания», «болезни системы кровообращения», «болезни костно-мышечной и соединительной ткани», «болезни мочеполовой системы» и др. В РФ показатель общей заболеваемости (2021 г.) составил 167 713,8‰, что выше на 12,6%, чем в Москве. Частота первичной заболеваемости в Москве в доковидном 2019 г. составила 65 818,1‰, в 2020 г. показатель снизился до 63 204,4‰, в 2021 г. возрос до 71 523,9‰, что больше, чем в 2019 г., на 8,7%. За период (2019–2021 гг.) в Москве отмечен рост показателей первичной заболеваемости в классах: «психические расстройства и расстройства поведения» – на 12,1%, «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» – на 5,3%, «болезни нервной системы» – на 2,1% и др., что определяет необходимость реабилитации пациентов с этой патологией. Частота заболеваемости COVID-19 (2021 г.) в Москве возросла до 8 976,0‰, в РФ в 2021 г. показатель был ниже – 8 085,7‰. Разница в показателях в субъектах РФ велика (в 11,8 раза). Пандемия обострила демографическую ситуацию в РФ. Показатель смертности (за 2019–2021 гг.) в РФ вырос с 12,3 до 13,6‰, в Москве рост показателя более значительный – с 9,5 до 16,7‰. Результаты анализа свидетельствуют о необходимости усиления профилактической и диспансерной работы с населением, а также определяют особую значимость активизации этой работы в мегаполисе (Москве). В Москве и РФ в целом за 10 лет анализа (2012–2021 гг.) отмечены более высокие показатели общей заболеваемости детей и подростков, чем всего и взрослого населения, что определяют значимость профилактики и диспансеризации этого контингента лиц.

Для корреспонденции: *Алефтина Александровна Калининская, akalininskya@yandex.ru; адрес: ул. Воронцово поле, 12/1, Москва, Российская Федерация, 105064*

Corresponding author: *Aleftina A. Kalininskaya, akalininskya@yandex.ru; address: 12/1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064*

Заключение	Результаты исследования следует использовать руководителям органов управления на региональном уровне для разработки управленческих решений по профилактике коронавирусной инфекции, диспансеризации и реабилитации пациентов в ковидный и постковидный периоды.
Ключевые слова	Медико-демографическая ситуация • Заболеваемость • Пандемия • COVID-19 • Смертность • Классы болезней

Поступила в редакцию: *24.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *29.05.2023;* ***принята к печати:*** *16.06.2023*

HEALTH AND DEMOGRAPHIC SITUATION IN MOSCOW AND RUSSIAN FEDERATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A.A. Kalininskaya[1, 2], V.O. Shchepin[1], A.V. Lazarev[1], M.V. Kizeev[1], S.I. Shlyafer[3]

[1] Federal State Budgetary Institution «N.A. Semashko National Research Institute of Public Health», 12/1, Vorontsovo Pole St., Moscow, Russian Federation, 105064; [2] The Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115088; [3] Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, 11, Dobrolyubova St., Moscow, Russian Federation, 127254

Highlights

• Higher rates of COVID-19 morbidity and mortality compared to Russia as a whole were noted in Moscow during the COVID-19 pandemic and after it (2020–2021). We have reached the conclusion that it is necessary to develop regional prevention and rehabilitation approaches for COVID patients.

Aim	To analyze health and demographic indicators of Moscow, Russia and its constituent entities in the context of the COVID-19 pandemic to develop regional prevention, management and rehabilitation programs for COVID patients.
Methods	The study incorporated statistical, analytical, and observational methods. The data of the Federal State Statistics Service, and reports of the Central Research Institute of Healthcare of the Ministry of Health of Russia for 2012–2022 were used for the analysis.
Results	General morbidity of the population in Moscow (2021) amounted to 148 906.0 per 100 000 population. The highest rates were noted in the following classes of diseases: diseases of the respiratory system, circulatory system, diseases of the musculoskeletal and connective tissue, genitourinary system, etc. In the Russian Federation, the overall incidence rate in 2021 was 167 713.8‰, which is 12.6% higher compared to Moscow. In 2019 (before the COVID-19 pandemic) the frequency of primary morbidity in Moscow was 65 818.1‰, in 2020 the frequency decreased to 63 204.4‰, and in 2021 it increased to 71 523.9‰, which is 8.7% higher than in 2019. Between 2019 and 2021, there was an increase in primary morbidity rates in the following classes of diseases in Moscow: mental and behavioral disorders by 12.1%, diseases of the blood, hematopoietic organs and disorders involving the immune mechanism – by 5.3%, diseases of the nervous system – by 2.1%, etc., which indicates the need for rehabilitation of patients with this pathology. In 2021 the incidence rate of COVID-19 in Moscow increased to 8 976.0‰, in the Russian Federation the incidence rate was lower – 8 085.7‰. The difference in indicators between the constituent entities of the Russian Federation is quite high and amounts to 11.8. The pandemic has exacerbated the demographic situation in Russia. Mortality rates (for 2019–2021) increased in the Russian Federation from 12.3 to 13.6‰, and in Moscow the increase was more significant – from 9.5 to 16.7‰. The results of the analysis indicate the need to improve preventive and management programs for COVID patients, even more so in Moscow. In Moscow and Russian Federation as a whole higher rate of general

	morbidity in children and adolescents compared to total and adult population morbidity over 10 years (2012–2021) points to the importance of prevention and management programs of this population.
Conclusion	The results of the study reaffirm the need to develop regional prevention, management and rehabilitation approaches for COVID patients.
Keywords	Health and demographic situation • Morbidity • Pandemic • COVID-19 • Mortality • Disease classes

Received: *24.04.2023;* ***received in revised form:*** *29.05.2023;* ***accepted:*** *16.06.2023*

Введение

Распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) связано в определенной мере с плотностью проживания населения, миграционными особенностями, организацией и доступностью медицинской помощи, что оказывает влияние на показатели заболеваемости и смертности населения и определяет значимость анализа медико-демографических показателей, в частности в условиях мегаполиса (Москва) [1, 2].

В России пандемия COVID-19 стала регистрироваться с 01.01.2020. Новая коронавирусная инфекция определила изменения показателей заболеваемости и увеличила показатели смертности населения России и в ее регионах, что определяет значимость профилактической работы с населением и реабилитации на муниципальном уровне [3–6]. Стратегическая задача выхода из сложившейся ситуации требует повышения эффективности использования ресурсов здравоохранения на разных уровнях оказания медицинской помощи населению [7–10]. Необходима разработка управленческих решений на региональном уровне по совершенствованию организационных форм оказания медицинской помощи с целью здоровьесбережения населения в условиях пандемии COVID-19 [11, 12].

Цель исследования – анализ медико-демографических показателей в Москве, РФ и ее субъектах в условиях пандемии COVID-19 для разработки управленческих решений по профилактике коронавирусной инфекции, диспансеризации и реабилитации пациентов в ковидном и постковидном периодах на региональном уровне.

Материалы и методы

Методы исследования: статистический, аналитический и непосредственного наблюдения. В статье использованы формы федерального статистического наблюдения, данные Федеральной службы государственной статистики, статистические материалы ФЦНИИОИЗ Минздрава России 2012–2022 гг.

Результаты

Пилотными территориями являлись Москва и РФ в целом. Москва – крупнейший по численности населения город РФ и ее субъект с численностью населения 12 615 279 чел., входит в состав Центрального федерального округа (ЦФО). По численности населения Москва входит в первую десятку городов мира.

По данным Росстата, на 01.01.2022 в Москве доля мужчин составила 46,1%, женщин – 53,9%. Доля лиц трудоспособного возраста составила 57,8%, моложе трудоспособного возраста – 15,8%, старше трудоспособного возраста – 26,4%. За 7 лет анализа (2015–2021 гг.) численность населения Москвы постоянно увеличивалась, как мужского, так и женского.

Проведен анализ заболеваемости (общей) населения Москвы по классам болезней и отдельным нозологическим формам в доковидный (2019 г.) и ковидный (2020–2021 гг.) периоды, показатели проанализированы также в зависимости от возрастных групп населения.

Уровень общей заболеваемости населения в Москве (2021 г.) составил 148 906,0‰. Наибольшие показатели отмечены в классах: «болезни органов дыхания» – 37 195,3‰, «болезни системы кровообращения» – 23 285,4‰, «болезни костно-мышечной и соединительной ткани» – 11 781,7‰, «болезни мочеполовой системы» – 11 659,4‰, «болезни глаз и придаточного аппарата» – 8 808,0‰, «травмы, отравления и другие последствия воздействия внешних причин» – 8 314,3‰, «болезни органов пищеварения» – 8 017,8‰ и др. (табл. 1). В РФ показатель общей заболеваемости (2021 г.) составил 167 713,8‰, что выше на 12,6%, чем в Москве. При этом в РФ четыре ведущих места в структуре общей заболеваемости принадлежат тем же классам болезней, что и в Москве (рис. 1, 2).

Сравнительный анализ показателей заболеваемости (общей) в Москве по классам болезней в доковидный (2019 г.) и ковидный (2020–2021 гг.) периоды показал снижение показателя с 14 073,0‰ (2019 г.) до 134 851,5‰ (2020 г.) и последующий рост до 148 906,0‰ (2021 г.). Резкое уменьшение общей заболеваемости (2020 г.) связано с заболеваемостью COVID-19, которая привела к снижению

посещаемости по поводу хронической патологии, сокращению диспансерной и профилактической работы с населением (табл. 1).

Наибольшее снижение показателей общей заболеваемости в Москве в 2020 г. по сравнению с 2019 г. отмечено в классах болезней: «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» – на 18,3%, «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» – на 15,6%, «болезни кожи и подкожной клетчатки» – на 13%, «болезни уха и сосцевидного отростка» – на 12,3% и др. При этом в 2021 г. зарегистрирован рост показателей общей заболеваемости по сравнению с 2019 г. в классах: «болезни крови, кроветворных органов

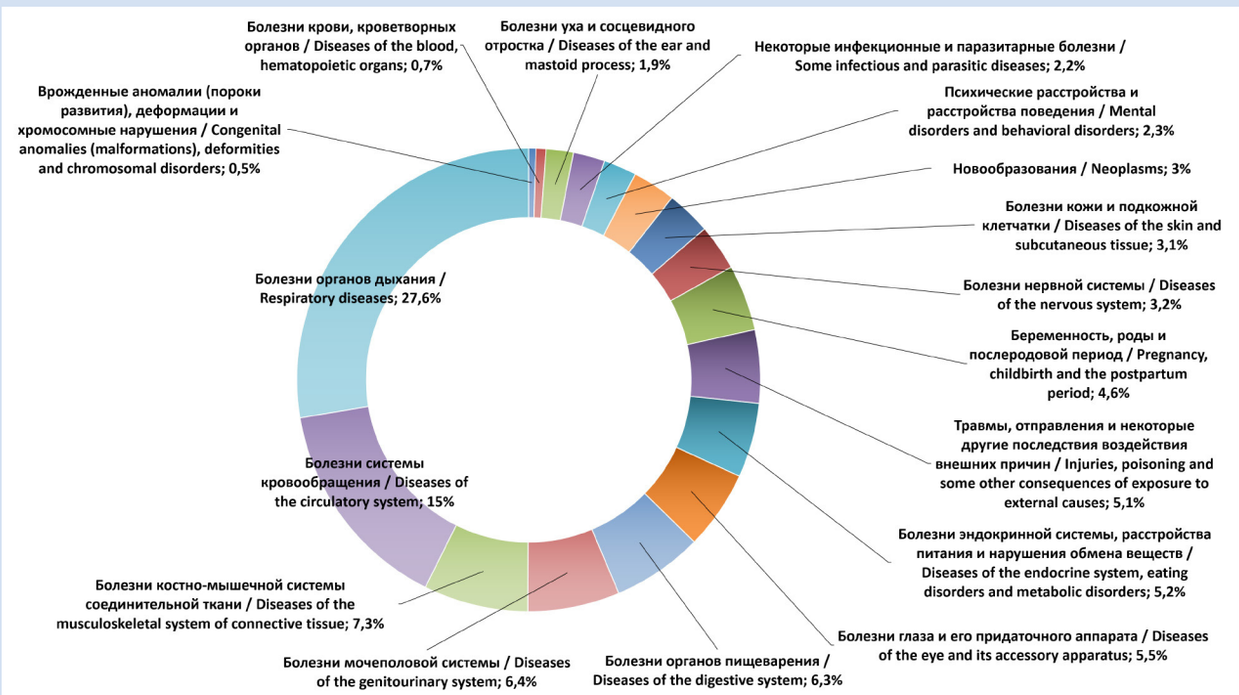


Рисунок 1. Структура общей заболеваемости в РФ в 2021 г.[1]
Figure 1. General morbidity in Russia in 2021[1]

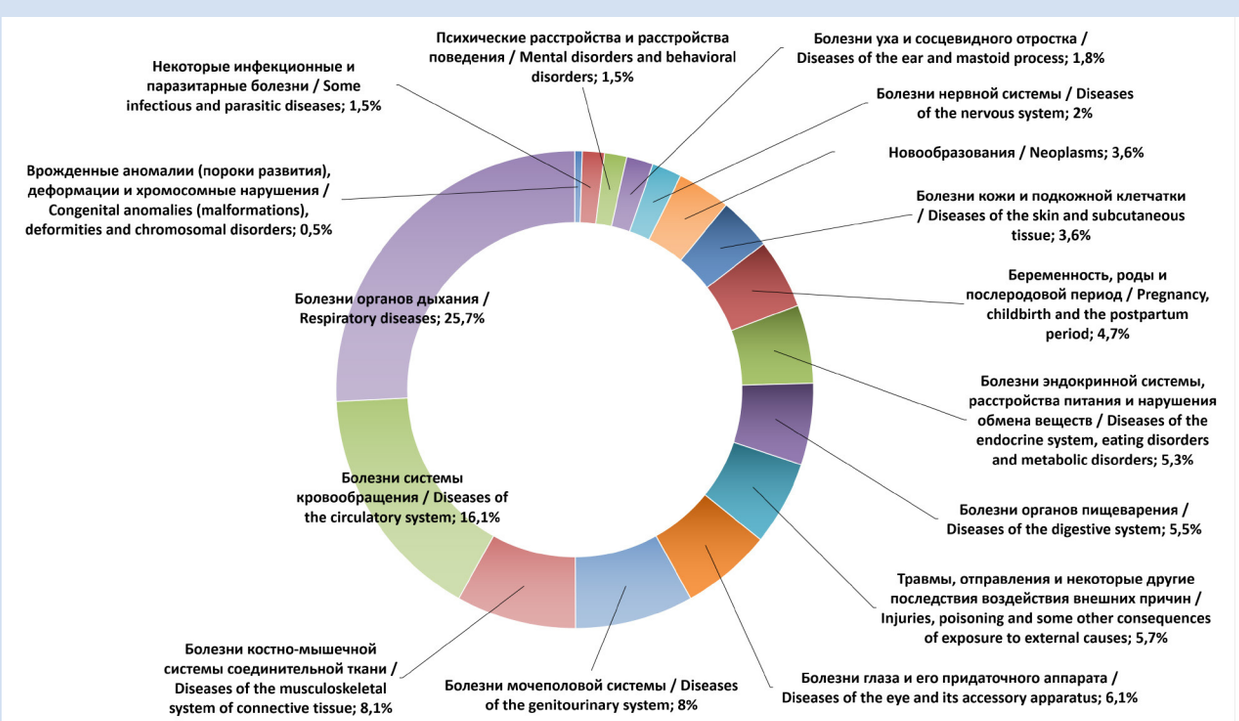


Рисунок 2. Структура общей заболеваемости в Москве в 2021 г.[1]
Figure 2. General morbidity in Moscow in 2021[1]

[1] Заболеваемость всего населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022 [Incidence of the entire population of Russia in 2021: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2022 (in Russian)]

и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» – на 35,2%, «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» – на 9%, «новообразования» – на 6,8%, «болезни нервной системы» – на 6,6%, «психические расстройства и расстройства поведения» – на 6,2% и др. Заболеваемость (общая) в классе болезней органов дыхания возросла незначительно – на 2,7%. Отмеченный рост показателей общей заболеваемости в вышеназванных классах болезней в определенной мере связан с последствиями пандемии и указывает на необходимость организации реабилитационных мероприятий для пациентов с этой патологией на региональном уровне.

Проведен анализ показателей общей заболеваемости населения в Москве и РФ за 10 лет

Таблица 1. Частота и структура общей заболеваемости населения Москвы по классам болезней, 2019–2021 гг. (МКБ-10) (на 100 тыс. населения)[2]
Table 1. Frequency and structure of general morbidity in the population of Moscow by disease classes, 2019–2021 (ICD-10) (per 100 000 population)[2]

Классы болезней / Disease classes	Код МКБ-10 / ICD code-10	2019	2020	Изменение 2020 к 2019, % / Change from 2020 to 2019, %	2021	Изменение 2021 к 2019, % / Change from 2021 to 2019, %
Всего болезней / Total diseases	**A01-T98**	140 743,0	134 851,5	–4,2	148 906,0	5,8
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	**A00-B99**	2 546,6	2 080,6	–18,3	2 225,4	–12,6
II. Новообразования / Neoplasms	**C00-D48**	4 928,7	4 880,7	–1,0	5 264,3	6,8
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism	**D50-D89**	274,8	298,9	8,8	371,6	35,2
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders	**E00-E90**	7 008,2	7 027,1	0,3	7 638,5	9,0
V. Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	**F00-F99**	2 017,5	2 005,5	–0,6	2 143,2	6,2
VI. Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	**G00-G99**	2 715,6	2 583,9	–4,8	2 895,2	6,6
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and adnexa	**H00-H59**	9 185,6	8 372,4	–8,9	8 808,0	–4,1
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	**H60-H95**	2 720,0	2 385,2	–12,3	2 606,0	–4,2
IX. Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	**I00-I99**	24 099,1	22 339,6	–7,3	23 285,4	–3,4
X. Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	**J00-J99**	36 213,8	33 456,9	–7,6	37 195,3	2,7
XI. Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	**K00-K93**	8451,6	7 496,5	–11,3	8 017,8	–5,1
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	**L00-L99**	5 025,5	4 370,2	–13,0	5 243,6	4,3
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	**M00-M99**	12 237,0	10 836,5	–11,4	11 781,7	–3,7
XIV. Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	**N00-N99**	11 741,0	10 566,7	–10,0	11 659,4	–0,7
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injury, poisoning and some other consequences of external causes	**S00-T98**	9 004,5	7 597,8	–15,6	8 314,3	–7,7

[2] Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020–2022 [Incidence of the entire population of Russia: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2020–2022 (in Russian)]

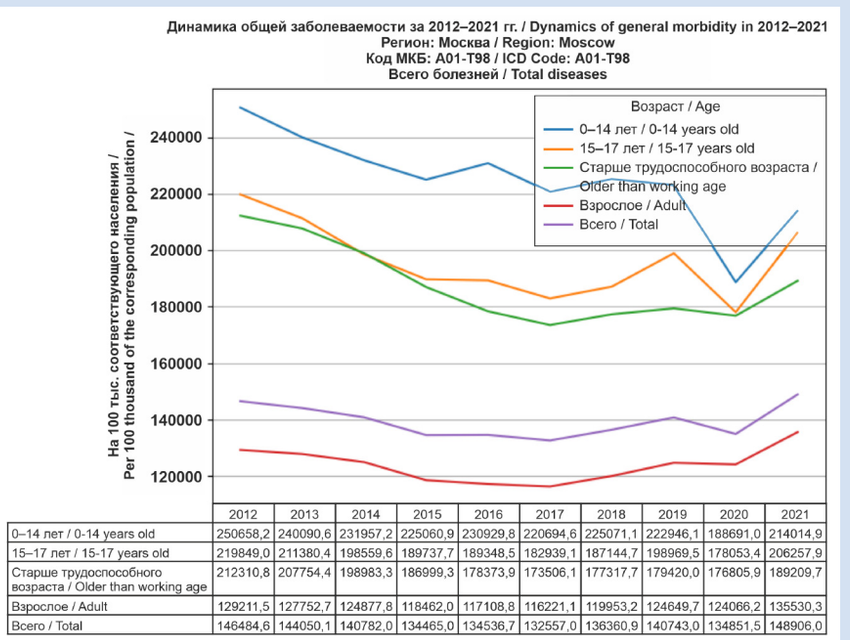
(2012–2021 гг.) в зависимости от возрастных групп населения. Как видно на рис. 3, в Москве за весь период анализа определены более высокие показатели общей заболеваемости детей и подростков в сравнении со всем и взрослым населением. Такая же картина характерна и для населения РФ (рис. 4).

При этом в 2020 г. произошел резкий спад показателей во всех возрастных группах как в Москве, так и РФ в целом с последующим резким их ростом до величин 2019 г. и выше. Эта ситуация связана с сокращением диспансерной работы в связи с пандемией (2020 г.) и ростом реабилитации пациентов с осложнениями COVID-19 в 2021 г.

Общая заболеваемость в классе болезней органов дыхания за 10 лет анализа у детей и подростков была значительно выше, чем у всего и у взрослого населения, что в определенной мере связано с простудными заболеваниями детей и подростков (рис. 5). В условиях пандемии (в 2020 г.) показатели резко упали во всех возрастных группах с последующим увеличением (в 2021 г.) до значений 2019 г., при этом у всего, взрослого населения и у лиц старше трудоспособного возраста эти показатели стали выше, чем в 2019 г., что является результатом осложнений COVID-19 и требует реабилитации этих пациентов.

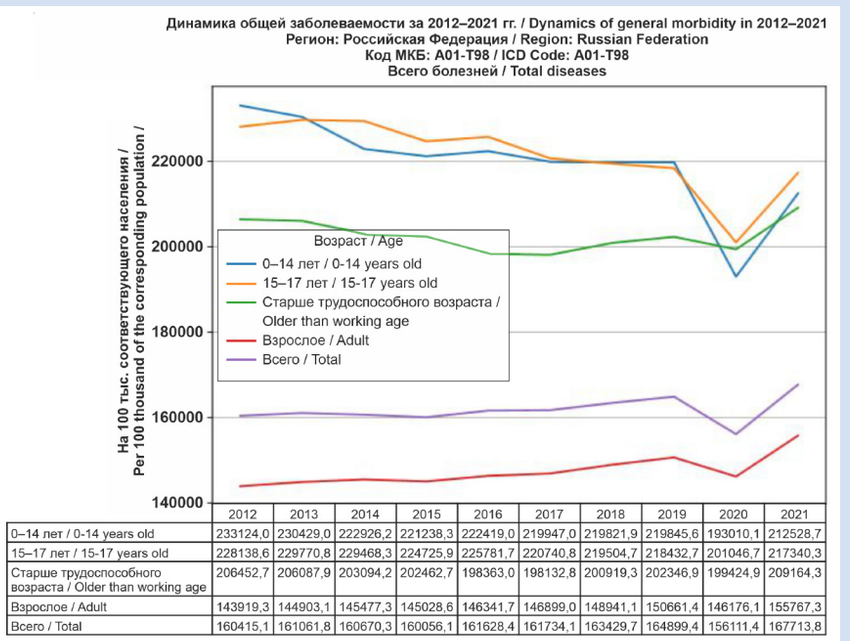
В процессе исследования проведен анализ общей заболеваемости населения Москвы болезнями системы кровообращения, занимающими второе место в структуре общей заболеваемости. Как видно из рис. 6, наиболее высокие показатели заболеваемости (общей) в классе болезней системы кровообращения (2021 г.) приходились на возрастную группу старше трудоспособного возраста – 58 703,0 на 100 тыс. соответствующего населения, показатель для взрослого населения был ниже и составил 27 758,8‰.

Наиболее высокие показатели заболеваемости в классе болезней системы кровообращения (2021 г.) приходятся на болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, гипертензивную болезнь сердца, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные болезни и др. Проведенный анализ указывает на необходимость реабилитации, а также



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0–14 лет / 0-14 years old	250658,2	240090,6	231957,2	225060,9	230929,8	220694,6	225071,1	222946,1	188691,0	214014,9
15–17 лет / 15-17 years old	219849,0	211380,4	198559,6	189737,7	189348,5	182939,1	187144,7	198969,5	178053,4	206257,9
Старше трудоспособного возраста / Older than working age	212310,8	207754,4	198983,3	186999,3	178373,9	173506,1	177317,7	179420,0	176805,9	189209,7
Взрослое / Adult	129211,5	127752,7	124877,8	118462,0	117108,8	116221,1	119953,2	124649,7	124066,2	135530,3
Всего / Total	146484,6	144050,1	140782,0	134465,0	134536,7	132557,0	136360,9	140743,0	134851,5	148906,0

Рисунок 3. Динамика общей заболеваемости населения Москвы в 2012–2021 гг. в зависимости от возрастных групп (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)[3]
Figure 3. Dynamics of the general morbidity of the population of Moscow in 2012–2021 depending on age groups (per 100 thousand of the population of the corresponding age)[3]



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0–14 лет / 0-14 years old	233124,0	230429,0	222926,2	221238,3	222419,0	219947,0	219821,9	219845,6	193010,1	212528,7
15–17 лет / 15-17 years old	228138,6	229770,8	229468,3	224725,9	225781,7	220740,8	219504,7	218432,7	201046,7	217340,3
Старше трудоспособного возраста / Older than working age	206452,7	206087,9	203094,2	202462,7	198363,0	198132,8	200919,3	202346,9	199424,9	209164,3
Взрослое / Adult	143919,3	144903,1	145477,3	145028,6	146341,7	146899,0	148941,1	150661,4	146176,1	155767,3
Всего / Total	160415,1	161061,8	160670,3	160056,1	161628,4	161734,1	163429,7	164899,4	156111,4	167713,8

Рисунок 4. Динамика общей заболеваемости населения РФ в 2012–2021 гг. в зависимости от возрастных групп на 100 тыс. населения соответствующего возраста[4]
Figure 4. Dynamics of the general morbidity of the population of the Russian Federation in 2012–2021 depending on age groups per 100 thousand of the population of the corresponding age[4]

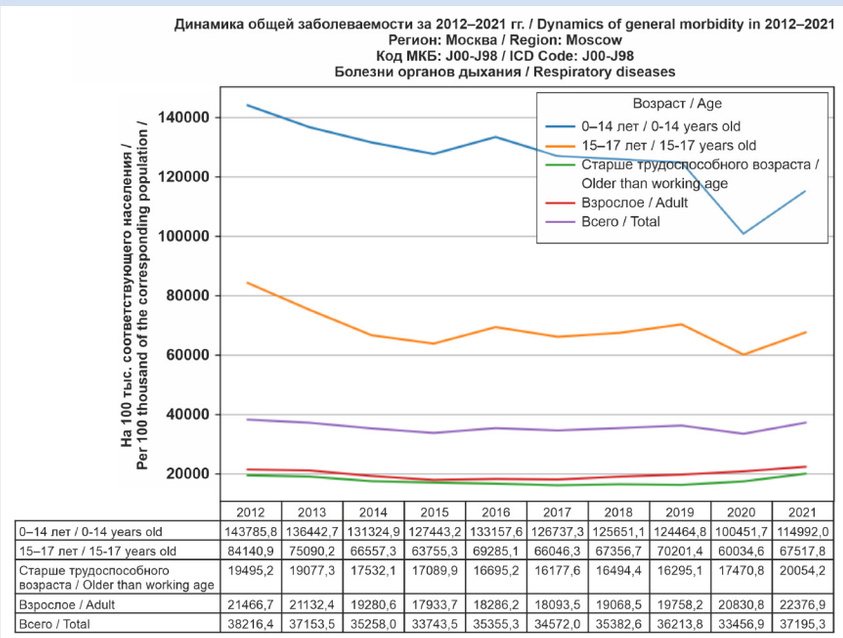
[3] Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013–2022 [Incidence of the entire population of Russia: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2013–2022 (in Russian)]
[4] Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013–2022 [Incidence of the entire population of Russia: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2013–2022 (in Russian)]

усиления диспансерной работы с этим контингентом населения.

В 2020 г. в официальной государственной статистике начал регистрироваться COVID-19, в результате чего изменились частота и структура впервые выявленной заболеваемости населения в Москве и РФ. Как видно из анализа, частота первичной заболеваемости в Москве в 2019 г. составила 65 818,1‰, в 2020 г. показатель снизился до 63 204,4‰, в 2021 г. возрос до 71 523,9‰, что больше, чем в 2019 г., на 8,7% (табл. 2).

За период анализа 2019–2020 гг. частота первичной заболеваемости в Москве снизилась на 4%, при этом уменьшение отмечено почти во всех классах болезней. Наибольшее снижение показателей зарегистрировано в классах: «некоторые инфекционные и паразитарные болезни» – на 23%, «болезни системы кровообращения» – на 21%, «болезни мочеполовой системы» – на 20,8%, «новообразования» – на 18,4%, «болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» – на 17,2%, «болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» – на 17,1% и др.

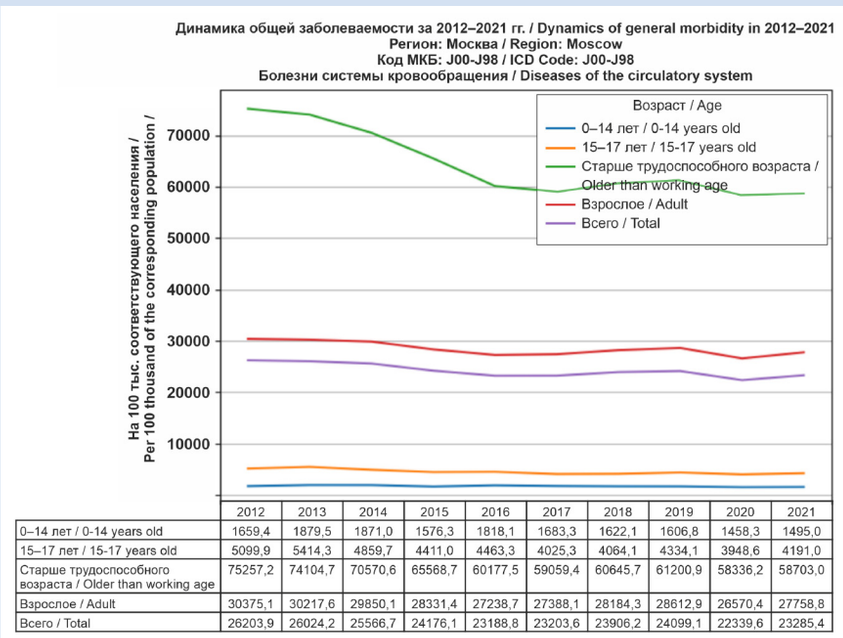
В Москве в 2021 г. в сравнении с 2019 г. в определено некоторое снижение первичной заболеваемости в большинстве классов болезней, в то же время показатели увеличились в следующих классах болезней: «психические расстройства и расстройства поведения» – на 12,1%, «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» – на 5,3%, «болезни нервной системы» – на 2,1% и др. Как свидетельствует анализ, пандемия наложила определенный отпечаток на здоровье населения. Рост показателей впервые выявленной заболеваемости в 2020 г. в сравнении с 2019 г. по вышеназванным заболеваниям является в основном результатом последствий COVID-19 и требует реабилитации этого контингента пациентов. Необходим дальнейший углубленный анализ заболеваемости населения



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0–14 лет / 0-14 years old	143785,8	136442,7	131324,9	127443,2	133157,6	126737,3	125651,1	124464,8	100451,7	114992,0
15–17 лет / 15-17 years old	84140,9	75090,2	66557,3	63755,3	69285,1	66046,3	67356,7	70201,4	60034,6	67517,8
Старше трудоспособного возраста / Older than working age	19495,2	19077,3	17532,1	17089,9	16695,2	16177,6	16494,4	16295,1	17470,8	20054,2
Взрослое / Adult	21466,7	21132,4	19280,6	17933,7	18286,2	18093,5	19068,5	19758,2	20830,8	22376,9
Всего / Total	38216,4	37153,5	35258,0	33743,5	35355,3	34572,0	35382,6	36213,8	33456,9	37195,3

Рисунок 5. Динамика общей заболеваемости населения Москвы в 2012–2021 гг. по классу болезней органов дыхания в зависимости от возрастных групп (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)[5]

Figure 5. Dynamics of the general incidence of the population of Moscow in 2012–2021 by class of respiratory diseases depending on age groups (per 100 thousand of the population of the corresponding age)[5]



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
0–14 лет / 0-14 years old	1659,4	1879,5	1871,0	1576,3	1818,1	1683,3	1622,1	1606,8	1458,3	1495,0
15–17 лет / 15-17 years old	5099,9	5414,3	4859,7	4411,0	4463,3	4025,3	4064,1	4334,1	3948,6	4191,0
Старше трудоспособного возраста / Older than working age	75257,2	74104,7	70570,6	65568,7	60177,5	59059,4	60645,7	61200,9	58336,2	58703,0
Взрослое / Adult	30375,1	30217,6	29850,1	28331,4	27238,7	27388,1	28184,3	28612,9	26570,4	27758,8
Всего / Total	26203,9	26024,2	25566,7	24176,1	23188,8	23203,6	23906,2	24099,1	22339,6	23285,4

Рисунок 6. Динамика общей заболеваемости болезнями системы кровообращения населения Москвы в 2012–2021 гг. в зависимости от возрастных групп (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)[6]

Figure 6. Dynamics of the overall incidence of diseases of the circulatory system of the population of Moscow in 2012–2021 depending on age groups (per 100 thousand of the population of the corresponding age)[6]

[5] Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013–2022 [Incidence of the entire population of Russia: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2013–2022 (in Russian)]

[6] Заболеваемость всего населения России: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2013–2022 [Incidence of the entire population of Russia: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2013–2022 (in Russian)]

в постковидные периоды на региональном уровне. Результаты исследования следует учитывать при разработке управленческих решений по реабилитации пациентов в Москве.

Частота заболеваемости COVID-19 (2021 г.) в Москве составила 8 976,0 на 100 тыс. населения. Выявляемость COVID-19 заняла второе место после класса болезней органов дыхания – 31 342,6 на 100 тыс. населения. В 2021 г. заболеваемость COVID-19 в Москве возросла по сравнению с 2020 г. с 6 191,0 до 8 976,0‰. Заболеваемость COVID-19 в РФ в 2021 г. составила 8 085,7 на 100 тыс. населения.

Таблица 2. Частота первичной заболеваемости населения Москвы в 2019–2021 гг. по классам болезней (МКБ-10) (на 100 тыс. населения)[7]
Table 2. The frequency of primary morbidity in the population of Moscow in 2019–2021 by disease classes (ICD-10) (per 100,000 population)[7]

Классы болезней / Disease classes	Код МКБ-10 / ICD code-10	2019	2020	Изменение 2020 к 2019, % / Change from 2020 to 2019, %	2021	Изменение 2021 к 2019, % / Change from 2021 to 2019, %
Всего болезней / Total diseases	**A01-T98**	65 818,1	63 204,4	**–4,0**	71 523,9	**8,7**
I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни / Some infectious and parasitic diseases	**A00-B99**	2 248,2	1 731,0	**–23,0**	1 867,5	**–16,9**
II. Новообразования / Neoplasms	**C00-D48**	1 174,3	958,2	**–18,4**	1 103,5	**–6,0**
III. Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм / Diseases of the blood, hematopoietic organs and certain disorders involving the immune mechanism	**D50-D89**	96,7	82,2	**–15,0**	101,8	**5,3**
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ / Diseases of the endocrine system, eating disorders and metabolic disorders	**E00-E90**	873,3	723,0	**–17,2**	728,0	**–16,6**
V. Психические расстройства и расстройства поведения / Mental and behavioral disorders	**F00-F99**	320,2	297,7	**–7,0**	359,1	**12,1**
VI. Болезни нервной системы / Diseases of the nervous system	**G00-G99**	850,1	770,2	**–9,4**	867,6	**2,1**
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата / Diseases of the eye and adnexa	**H00-H59**	2 687,8	2 293,0	**–14,7**	2 415,4	**–10,1**
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка / Diseases of the ear and mastoid process	**H60-H95**	1 999,7	1 732,7	**–13,4**	1 894,7	**–5,3**
IX. Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	**I00-I99**	1 552,2	1 225,6	**–21,0**	1 171,7	**–24,5**
X. Болезни органов дыхания / Diseases of the respiratory system	**J00-J99**	31 336,1	28 169,9	**–10,1**	31 342,6	**0,0**
XI. Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	**K00-K93**	1 715,2	1 437,2	**–16,2**	1 421,7	**–17,1**
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки / Diseases of the skin and subcutaneous tissue	**L00-L99**	4 229,4	3 609,3	**–14,7**	4 270,5	**1,0**
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани / Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	**M00-M99**	1 951,7	1 617,2	**–17,1**	1 592,5	**–18,4**
XIV. Болезни мочеполовой системы / Diseases of the genitourinary system	**N00-N99**	3 877,2	3 072,0	**–20,8**	3 172,0	**–18,2**
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин / Injury, poisoning and some other consequences of external causes	**S00-T98**	9 004,5	7 597,8	**–15,6**	8 314,3	**–7,7**
COVID-19			6 191,0		8 976,0	

[7] Заболеваемость всего населения России с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2020–2022 [Incidence of the entire population of Russia with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2020–2022 (in Russian)]

Анализ показал, что разница в показателях заболеваемости COVID-19 в субъектах РФ в 2021 г. крайне велика (в 11,8 раза): от 1 170,1‰ в Чеченской Республике до 13 814,5‰ в Санкт-Петербурге (табл. 3). Такая разница связана с географическими, национальными особенностями региона, плотностью населения, доступностью медицинской помощи, а также с неоднозначностью кодирования COVID-19.

Пандемия COVID-19 обострила демографическую ситуацию в субъектах РФ. Показатель смертности (за 2019–2021 гг.) в РФ вырос с 12,3 до 13,6 на тыс. населения, в Москве рост показателя более значительный – с 9,5 до 16,7‰ (табл. 4), что определяет значимость профилактической работы с населением в условиях мегаполиса с большой численностью населения и высокой вероятностью контактов.

Проведенный анализ смертности и заболеваемости населения Москвы в сравнении с РФ за доковидный и ковидный периоды определил необходимость разработки управленческих решений на региональном уровне, направленных на профилактическую, диспансерную работу и реабилитацию пациентов в ковидный и постковидный периоды.

Обсуждение

В России пандемия COVID-19 стала регистрироваться с 01.01.2020. Новая коронавирусная инфекция определила изменения показателей заболеваемости и смертности населения в России и в ее регионах. Пандемия COVID-19 еще более обострила демографическую ситуацию в РФ и ее регионах. Показатель смертности (за 2019–2021 гг.) в РФ вырос с 12,3 до 13,6‰, в Москве – с 9,5 до 16,7‰.

Частота заболеваемости COVID-19 (в 2021 г.) в Москве составила 8976,0‰, что выше, чем в РФ, – 8085,7‰. Разница в показателях в субъектах РФ – 11,8 раза. Такая разница связана с географическими, национальными особенностями регионов, плотностью населения, доступностью медицинской помощи, а также с неоднозначностью кодирования COVID-19, что уже показано в предыдущих исследовательских работах ряда авторов [4, 6, 8]. Снижение (2019–2020 гг.) частоты общей и первичной заболеваемости в Москве и РФ в целом почти во всех классах болезней связано с пандемией COVID-19, в 2021 г. заболеваемость возросла и превысила значения 2019 г. Отмечен рост первичной заболеваемости в 2021 г. в сравнении с 2019 г. по классам «психические расстройства и расстройства поведения», «болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», «болезни нервной системы» и др., что требует усиления реабилитации пациентов с этой патологией.

Неблагополучная ситуация с заболеваемостью в Москве, в первую очередь детей и подростков, определяет необходимость усиления профилактической и диспансерной работы с этим контингентом населения.

Заключение

Рост смертности населения в Москве и РФ в ковидный и постковидный (2020–2021 гг.) периоды указывает на необходимость разработки на региональном уровне управленческих решений по усилению профилактической, диспансерной работы и реабилитации пациентов.

Таблица 3. Ранжирование субъектов Российской Федерации по показателю заболеваемости населения COVID-19 (на 100 тыс. соответствующего населения) в 2021 г.[8]
Table 3. Ranking of the constituent entities of the Russian Federation in terms of the incidence of COVID-19 (per 100,000 of the corresponding population) in 2021[8]

Субъект РФ / Constituent entity of the Russian Federation	Показатели на 100 тыс. населения / Indicators per 100 thousand population	Ранг / Rank
Российская Федерация / Russian Federation	8 085,70	
Санкт-Петербург / St. Petersburg	13 814,50	1
Курганская область / Kurgan region	12 606,50	2
Республика Хакасия / The Republic of Khakassia	12 445,80	3
Республика Карелия / Republic of Karelia	12 060,20	4
Свердловская область / Sverdlovsk region	11976,70	5
Республика Ингушетия / The Republic of Ingushetia	3 842,00	81
Еврейская автономная область / Jewish Autonomous Region	3 764,20	82
Кабардино-Балкарская Республика / Kabardino-Balkar Republic	3 389,10	83
Республика Дагестан / The Republic of Dagestan	3 012,60	84
Чеченская Республика / Chechen Republic	1 170,10	85

Таблица 4. Динамика показателей смертности населения Москвы и Российской Федерации за 2015–2021 гг. (на 1 тыс. населения)[9]
Table 4. Dynamics of mortality rates in the population of Moscow and Russian Federation for 2015–2020 (per 1000 population)[9]

Субъект РФ / Constituent entity of the Russian Federation	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Москва / Moscow	9,9	10,0	9,6	9,7	9,5	11,9	16,7
РФ / RF	13,0	12,9	12,4	12,5	12,3	14,6	13,6

[8] Заболеваемость всего населения России в 2021 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022 [Incidence of the entire population of Russia with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Moscow: Russian Research Institute of Health, 2022 (in Russian)]

[9] Естественное движение населения Российской Федерации – 2021 г. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Доступно: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269 [Natural Movement of the Population of the Russian Federation – 2021. Federal State Statistics Service (Rosstat). Available at: https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13269]

Конфликт интересов

А.А. Калининская заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.О. Щепин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Лазарев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Кизеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.И. Шляфер 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; ведущий научный сотрудник государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Щепин Владимир Олегович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0657-7623

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

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

Шляфер София Исааковна, доктор медицинских наук главный научный сотрудник отдела Научных основ организации здравоохранения федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8028-6111

Author Information Form

Kalininskaya Aleftina A., PhD, Professor, Chief Researcher at the Public Health Research Department, Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the Research Institute for Healthcare Development and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6984-6536

Schepin Vladimir O., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Chief Researcher, Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0657-7623

Lazarev Andrey V., PhD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6574-7875

Kizeev Mikhail V., PhD, Researcher at the Department of Medical and Social Problems, Federal Scientific State Budgetary Institution “N.A. Semashko National Research Institute of Public Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0297-8372

Shlyafer Sofia I., PhD, Chief Researcher at the Department of Scientific Foundations of Healthcare Organization, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8028-6111

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

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

ЛАВ – 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

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

Author Contribution Statement

KAA – 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

ShchVO – 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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щепин В.О. Сравнительная оценка смертности населения Московской области в условиях пандемии коронавируса COVID-19. В: История науки и техники. Музейное дело. Наука, технологии, общество: вызовы развитию в прошлом и настоящем. Материалы XIV Международной научно-практической конференции. М.; 2021. С. 293.

2. Калининская А.А., Лазарев А.В., Алленов А.М., Мерекина М.Д. Совершенствование организационных форм профилактической работы с населением в условиях мегаполиса. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022; 11 (3): 115-124. – DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-115-124.

3. 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

4. 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.

5. Груздева О.А. Об особенностях демографической политики в России в условиях пандемии. Актуальные проблемы и перспективы развития экономики: российский и зарубежный опыт. Научное обозрение, 2021. 33 (1):12-16.

6. Кизеев М.В., Лазарев А.В., Валеев В.В., Калининская А. А., Мингазов Р.Н., Сточик А. А., Мингазова Э. Н. Возрастные особенности заболеваемости населения в условиях пандемии COVID-19. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022; 30(s1) doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1023-1026.

7. Малинина Е.С., Шеломенцев А.Г. Методический подход к экономической оценке влияния потерь здоровья населения на социально-экономическое развитие регионов. Проблемы современной экономики. 2021; 3(79): 135-138.

8. Аликова З.Р., Анаева Л.А. Региональные особенности развития системы охраны здоровья детей в Кабардино-Балкарии в XX веке. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27(1): 78-82. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-1-78-82

9. 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

10. 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

11. Калининская А.А., Лазарев А.В., Алленов А.М., Мерекина М.Д., Кизеев М.В. Результаты и перспективы реформирования первичной медико-санитарной помощи в Москве. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022; 30 (2): 270-274. doi 10.32687/0869-866X-2022-30-2-270-274.

12. 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.

REFERENCES

1. Shchepin V.O. Comparative assessment of mortality in the Moscow region in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic. In: History of Science and Technology. Museum business. Science, technology, society: development challenges in the past and present. Materials of the XIV International Scientific and Practical Conference. Moscow; 2021. S. 293. (In Russian)

2. Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Allenov A.M., Merekina M.D. Improving the organizational forms of preventive work with the population in a metropolis. Complex problems of cardiovascular diseases. 2022; 11(3): 115-124. doi 10.17802/2306-1278-2022-11-3-115-124. (In Russian)

3. Salagay O.O., Soshkina K.V., Letnikova L.I., Starodubov V.I., Drapkina O.M., Khalfin R.A., Kobyakova O.S., Khabriev R.U. Public health in the "year of coronavirus". Public health. 2021; 1(1): 7-18. doi: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-7-18 (In Russian)

4. Esipov A.V., Alekhnovich A.V., Abushinov V.V. COVID-19: 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)

5. Gruzdeva O.A. On the features of demographic policy in Russia in the context of a pandemic. Actual problems and prospects for the development of the economy: Russian and foreign experience. 2021; 1(33); 12-16. (In Russian)

6. Kizeev M.V., Lazarev A.V., Valeev V.V., Kalininskaya A.A., Mingazov R.N., Stochik A.A., Mingazova E.N. Age-related characteristics of the incidence of the population in a pandemic COVID-19. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2022; 30(s1) doi: 10.32687/0869-866X-2022-30-s1-1023-1026 (In Russian)

7. Malinina E.S., Shelomentsev A.G. Methodical approach to the economic assessment of the impact of population health losses on the socio-economic development of regions. Problems of the modern economy. 2021; 3(79): 135-138. (In Russian)

8. Alikova Z.R., Anaeva L.A. Regional features of the development of the health care system for children in Kabardino-Balkaria in the XX century. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2019; 27(1): 78-82. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-1-78-82 (In Russian)

9. Shlyafer S.I. The main indicators of the work of social service centers for the elderly and disabled in Russia. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2019; 27(6): 1053-1057. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1053-1057 (In Russian)

10. Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Vasil'eva 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, public health and the history of medicine. 2021; 29(3):456-461. doi: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-456-461 (In Russian)

11. Kalininskaya A.A., Lazarev A.V., Allenov A.M., Merekina M.D., Kizeev M.V. Results and prospects of reforming primary health care in Moscow. Problems of social hygiene, public health and the history of medicine. 2022; 30(2): 270-274. doi 10.32687/0869-866X-2022-30-2-270-274. (In Russian)

12. Kalininskaya A.A., Alekhnovich A.V., Kizeev M.V., Lazarev A.V., Balzamova L.A., Smirnov A.A. Medical and demographic situation in the Amur region as the basis for health saving. Complex problems of cardiovascular diseases. 2022; 11(4): 167-176. doi 10.17802/2306-1278-2022-11-4-167-176. (In Russian)

Для цитирования: *Калининская А.А., Щепин В.О., Лазарев А.В., Кизеев М.В., Шляфер С.И. Медико-демографическая ситуация в Москве и Российской Федерации в условиях пандемии COVID-19. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 181-191. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-181-191*

To cite: *Kalininskaya A.A., Shchepin V.O., Lazarev A.V., Kizeev M.V., Shlyafer S.I. Health and demographic situation in Moscow and Russian Federation during the COVID-19 pandemic. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 181-191. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-181-191*

УДК 616.127-005.8
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-192-199
ONLINE

ИНФАРКТ МИОКАРДА 2-ГО ТИПА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А.В. Мотова[1, 2], В.Н. Каретникова[1, 3], О.Л. Барбараш[1, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В обзоре освещены основные различия типов инфаркта миокарда, в частности отличия инфаркта 2-го типа от 1-го типа, описаны сложности диагностики и ведения пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа, обобщены данные о частоте выявления данного типа заболевания. Представлены аргументы в пользу необходимости дальнейших исследований, посвященных изучению различных фенотипов инфаркта миокарда.

Резюме

Несмотря на высокий интерес к изучению инфаркта миокарда (ИМ) 2-го типа, остается множество нерешенных вопросов, связанных с диагностикой, критериями постановки диагноза и, прежде всего, тактикой лечения заболевания. Доступная информация об ИМ 2-го типа основана на зарубежных источниках, включающих анализ ИМ 1-го типа, и носит ограниченный и разрозненный характер. По прогнозам, распространенность ИМ 2-го типа будет только увеличиваться. Тактика ведения больных ИМ 2-го типа должна определяться индивидуально в каждой конкретной клинической ситуации в соответствии с этиологией и патогенезом, поэтому своевременная диагностика и конкретизация типа ИМ по Универсальному определению представляют не только научный, но и практический интерес. Таким образом, вопросы диагностики ИМ 2-го типа, ведения пациентов и вторичной профилактики требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова Инфаркт миокарда второго типа • Острое повреждение миокарда

Поступила в редакцию: *30.06.2023;* ***поступила после доработки:*** *11.07.2023;* ***принята к печати:*** *02.08.2023*

TYPE 2 MYOCARDIAL INFARCTION: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

A.V. Motova[1, 2], V.N. Karetnikova[1, 3], O.L. Barbarash[1, 3]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilova Str., Kemerovo, Russian Federation, 650029; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, Sosnoviy Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article describes the main differences between the types of myocardial infarction, in particular, differences between type 1 and type 2 myocardial infarction, the complexity of diagnosis and management of patients with myocardial infarction type 2, and summarizes data on the prevalence of patients with myocardial infarction type 2. The arguments supporting the need for further researches to differentiate various phenotypes of myocardial infarction are provided.

Abstract

Despite the high interest in the study of type 2 MI, many unresolved issues concerning diagnosis, criteria for diagnosis and, especially, therapeutic tactics

Для корреспонденции: *Анна Вадимовна Мотова, annet.ang@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Anna V. Motova, annet.ang@mail.ru; address: 6, Sosnovy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

remain unresolved. The available data regarding type 2 MI remain limited and inconsistent, and are based on sources that include the analysis of type 1 MI. According to various predictions, the prevalence of type 2 MI will increase even more. Type 2 MI management strategy should be patient-specific and in accordance with the etiology and pathogenesis, therefore, timely diagnosis, and MI differentiation according to universally accepted definitions is a relevant scientific topic and a practical necessity. Thus, summarizing all the above, we can say that type 2 MI is a topic that encompasses many unresolved issues concerning diagnosis, patient management and further secondary prevention.

Keywords Type 2 myocardial infarction • Myocardial injury

Received: *30.06.2023;* ***received in revised form:*** *11.07.2023;* ***accepted:*** *02.08.2023*

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ЭКГ – электрокардиограмма

Согласно Четвертому универсальному определению 2018 г., инфаркт миокарда (ИМ) – это острое повреждение миокарда, подтвержденное нарастанием концентрации кардиального тропонина в крови, при условии что хотя бы одно его значение превышает 99-й перцентиль верхней границы нормы. Также обязательным для диагноза ИМ является наличие как минимум одного доказательства ишемии миокарда: клинические проявления, вновь возникшие ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), появление патологического зубца Q, выявление по данным визуализирующих методик новых участков нежизнеспособного миокарда (либо новых участков нарушения локальной сократимости предположительно ишемической этиологии), обнаружение тромба в коронарных артериях по данным коронароангиографии или атеротромбоза на аутопсии (не для ИМ 2-го и 3-го типов).

Как в предыдущих, так и в актуальной 4-й версии Универсального определения предложено различать пять типов ИМ: тип 1 – спонтанный ИМ, связанный с разрывом атеросклеротической бляшки и коронарным тромбозом; тип 2 – ИМ вследствие ишемического дисбаланса; тип 3 – внезапная сердечная смерть с симптомами ишемии миокарда, подтвержденной изменениями на ЭКГ, которая наступила до момента взятия крови на маркеры некроза миокарда; тип 4а – ИМ, связанный с чрескожным коронарным вмешательством; тип 4б – ИМ, обусловленный тромбозом стента; тип 4с – ИМ, вызванный рестенозом стента; тип 5 – ИМ вследствие коронарного шунтирования [1].

Впервые данное разделение на типы упоминается во Втором универсальном определении ИМ от 2007 г. [2]. Таким образом, со времени появления данной классификации прошло более 10 лет, однако она не нашла широкого применения в реальной клинической практике. В настоящее время тип ИМ определяют условно, не отражая в клиническом диагнозе в медицинской документации, для него отсутствует соответствующий код в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра, а ведение пациентов с ИМ в подавляющем большинстве случаев осуществляют по единым клиническим рекомендациям, соответствующим ИМ 1-го типа [3]. В американских исследованиях представлены данные о включении ИМ 2-го типа в МКБ, но это привело к тому, что большинство таких случаев были кодированы неправильно ввиду отсутствия общепринятых диагностических критериев. Потенциально такая ситуация повышает риск повторных госпитализаций, увеличивает финансовые расходы стационаров вследствие отсутствия рациональных подходов к ведению данных пациентов [4, 5].

Рассматривая вопросы патогенеза, следует отметить, что ИМ 1-го, 3–5-го типов так или иначе связаны с атеросклерозом, атеротромбозом коронарных артерий, то есть характеризуются единым патогенетическим механизмом. И только ИМ 2-го типа обусловлен дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его доставки при отсутствии коронарного тромбоза, то есть этот тип инфаркта характеризуется полиэтиологичностью. Так, причинами нарушения доставки кислорода к миокарду могут стать снижение насыщения крови кислородом, например анемия и дыхательная недостаточность (на фоне хронической обструктивной болезни легких, тромбоэмболии легочной артерии) [6]. Кроме того, немаловажным этиологическим фактором ИМ 2-го типа выступает нарушение коронарного кровотока, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий. Данный ме-

ханизм, безусловно, в большей степени относится к патогенезу ИМ 1-го типа, за исключением того что при инфаркте 2-го типа атеросклеротическая бляшка остается стабильной.

В литературных источниках упомянуты клинические случаи развития ИМ 2-го типа при многососудистом атеросклеротическом поражении со стабильными атеросклеротическими бляшками. В качестве одного из примеров можно указать вазоспастическую стенокардию, которая предполагает развитие тяжелого коронарного вазоспазма, приводящего к критическому снижению перфузии и развитию необратимого повреждения миокарда (ИМ 2-го типа) [7, 8]. Однако наиболее часто ИМ 2-го типа развивается на фоне интактных коронарных артерий. Одной из причин повреждения миокарда в отсутствие обструктивного атеросклероза является эмболия коронарных артерий из источника, расположенного вне коронарного русла. К таким эмболиям могут привести нарушения ритма, например фибрилляции предсердий, кардиомиопатии, тромбоэмболический синдром, поражение клапанов при инфекционном эндокардите [9].

Важными факторами, провоцирующими развитие ИМ 2-го типа, служат условия, ассоциированные с повышением потребности миокарда в кислороде: положительные хроно- и инотропный эффекты, которые усиливают систолическое напряжение миокарда. К таким состояниям относятся пароксизмальные тахиаритмии, гипертонические кризы, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией выходного отдела левого желудочка, кардиомиопатия такоцубо [3, 4, 10–13]. Кроме того, возможно развитие ИМ 2-го типа в раннем послеоперационном периоде на фоне активации симпатической нервной системы, приводящей к тахикардии, пароксизмальным нарушениям ритма, а также прогрессирование сердечной недостаточности, гиповолемия, гипотония и гиповентиляция, связанные со строгим постельным режимом [14].

Рассмотрев потенциальные этиологические факторы ИМ 2-го типа, можно с уверенностью сказать о принципиальной разнице его патогенеза по сравнению с другими типами ИМ. На современном этапе наиболее изучен 1-й тип ИМ ввиду наибольшей доли пациентов среди всех лиц с инфарктом, а также благодаря значительному числу крупных клинических исследований, направленных на изучение различных аспектов патогенеза, течения ИМ 1-го типа и лечения этих больных. Напротив, случаи ИМ 2-го типа, как правило, являются критерием исключения из подобных протоколов, что существенно ограничивает имеющуюся объективную информацию [3].

По результатам немногочисленных клинических исследований, в частности проведенных в Швеции в 2011 г., показано, что из 20 138 случаев госпитализаций по поводу ИМ второй тип диагностирован в 7,1% случаев, основную часть (88,5%) составил ИМ 1-го типа, 4,4% случаев пришлось на долю ИМ 3, 4 и 5-го типов [15]. В Норвегии среди 1 102 случаев острого ИМ второй тип диагностирован лишь в 1,6% – против 88,5% ИМ 1-го типа [4]. Согласно данным медицинского центра Newark Beth Israel (Ньюарк, США) за 2015–2017 гг., диагноз ИМ 2-го типа установлен у трети больных (29,7%) острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (281 случай из 945) [16].

Проанализировав данные о распространенности ИМ 2-го типа, следует отметить существенные различия в частоте выявления этого типа инфаркта, что отчасти подтверждает гипотезу о сложности его верификации ввиду отсутствия общепризнанных надежных диагностических критериев и многообразия индивидуальных особенностей больных ИМ 2-го типа. Все это существенно затрудняет дифференциальный диагноз, прежде всего с ИМ 1-го типа. В то же время включение высокочувствительного тропонина в диагностику инфаркта в последние годы привело к увеличению частоты диагностированных случаев ИМ 2-го типа [17, 18].

Обсуждая клинические проявления ИМ, следует подчеркнуть, что типичный ангинозный болевой синдром в грудной клетке чаще выявлен у пациентов с ИМ 1-го типа по сравнению с лицами со 2-м типом (80 и 60% случаев соответственно), а у пациентов с ИМ 2-го типа чаще встречалась одышка в дебюте ОКС (19 и 6% случаев для 2-го и 1-го типов ИМ соответственно) [19, 20]. ЭКГ-признаки нередко соответствуют ОКС без подъема сегмента ST. Отмечено, что частота элевации сегмента ST при ИМ 2-го типа варьирует от 3 до 24% [4, 21].

Характеризуя возраст пациентов с ИМ разных типов, следует обратить внимание на различия. Так, по данным исследования A. López-Cuenca с коллегами, пациенты с ИМ 2-го типа были несколько старше – средний возраст 72 года – по сравнению с больными ИМ 1-го типа, средний возраст которых составил 68 лет [22]. Данную особенность можно объяснить увеличением распространенности коморбидной патологии, связанным с возрастом, что создает условия для развития ИМ 2-го типа. Учитывая тенденцию увеличения продолжительности жизни, можно прогнозировать рост числа пациентов с ИМ в общей структуре заболеваемости, с увеличением доли инфаркта 2-го типа [18].

Кроме того, в исследованиях установлено, что ИМ 2-го типа чаще встречается у женщин. Среди женщин молодого возраста одним из этиологических факторов является диссекция коронарной артерии, которая приводит к ишемическому дисбалансу в результате снижения истинного просвета артерии [23]. Среди пожилых пациентов ИМ 2-го типа также более свойственен женскому полу. Это

объясняется большей продолжительностью жизни женщин, а соответственно, и большим числом сопутствующих заболеваний, связанных с возрастом.

Изучая особенности анамнеза пациентов с ИМ 2-го типа, следует отметить частое наличие гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких и хронической болезни почек [15, 24]. Больные ИМ 2-го типа характеризуются более частым по сравнению с 1-м типом указанием на перенесенный ранее ИМ [12].

Несомненный интерес в аспекте изучения особенностей ИМ 2-го типа представляет международное рандомизированное исследование TRACER, в которое были включены пациенты с ОКС без подъема сегмента ST старше 55 лет в сочетании с одним из следующих состояний: сахарный диабет, заболевание периферических артерий, чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе. В последующем проведен ретроспективный анализ 1 327 (10,3%) больных из числа включенных в основной протокол, длительность наблюдения составила в среднем 502 дня. Всего выявлено 82 (5,2%) случая ИМ 2-го типа, при этом чаще его регистрировали в течение первого месяца после рандомизации в основное исследование, то есть после ОКС. В качестве наиболее значимых факторов риска развития ишемического дисбаланса исследователи указали на тахиаритмии (38,2% случаев), анемию/кровопотерю (21,1%), гипотонию/шок (14,5%) и гипертонические кризы (11,8% случаев). У трети больных ИМ 2-го типа отмечено более чем 10-кратное превышение нормативных значений концентрации сывороточного тропонина, хотя большинство пациентов характеризовались незначительными изменениями уровня маркеров некроза миокарда, что считается наиболее типичным. Больным ИМ 2-го типа преимущественно избрана консервативная тактика ведения, однако четверти из них проведена коронарография, в трех случаях выполнено чрескожное коронарное вмешательство (при стенозах коронарных артерий более 70%). Кроме того, исследователи установили, что перенесенный ИМ 2-го типа увеличивает риск смерти в 19 раз по сравнению с отсутствием инфаркта в анамнезе. К объективным ограничениям данного исследования необходимо отнести его ретроспективный характер, малочисленную когорту пациентов с ИМ 2-го типа, ограниченную (основным протоколом) клиническую информацию и потерю данных о части пациентов для ретроспективной оценки [25].

Казалось бы, изучив этиологические факторы, особенности пациентов с ИМ 1-го и 2-го типов, не должно возникать сложностей в дифференциальной диагностике, однако в реальной клинической практике складывается иная ситуация. На современном этапе отправной точкой в диагностике ИМ 2-го типа наиболее часто являются факт исключения инфаркта 1-го типа, а также подтверждение острого ишемического повреждения миокарда, при этом существенное значение имеет соблюдение общепринятого диагностического алгоритма. Безусловно, ключевую позицию в диагностике занимает определение высокочувствительного тропонина в крови. Однако повышение его концентрации не всегда связано с ИМ – оно может быть обусловлено коморбидными состояниями (хронической болезнью почек, сепсисом, патологией легких и др.), приводящими к повреждению миокарда, что также затрудняет постановку верного диагноза [26].

Частое отсутствие специфических изменений, характерных для острого повреждения миокарда по ЭКГ (элевации сегмента ST) при ИМ 2-го типа, а также отсутствие типичных клинических проявлений затрудняют диагностику ИМ, что нередко приводит к госпитализации пациентов в непрофильные отделения [27, 28]. Отметим, что и в случае проведения КАГ, которая является надежным методом диагностики 1-го типа ИМ, выявление атеросклеротической бляшки, стенозирующей просвет коронарной артерии, не всегда позволяет с полной уверенностью верифицировать тип ИМ, поскольку морфологические особенности атеромы (ее стабильность) не удается оценить этим методом. При выявлении тромботического компонента коронарной окклюзии также нет абсолютной уверенности относительно генеза коронарного тромба – он может быть эмболом или образоваться в результате повреждения атеромы. В такой ситуации могут внести ясность внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерентная томография, однако данные методы в настоящее время не являются общедоступными.

Характеризуя течение заболевания у пациентов, перенесших ИМ 2-го типа, следует отметить худший прогноз по сравнению с ИМ 1-го типа [15]. Пациенты с ИМ 2-го типа чаще характеризуются высоким классом тяжести острой сердечной недостаточности по Killip, аритмиями, острым повреждением почек, нарушением мозгового кровообращения [20]. Перенесенный ИМ 2-го типа увеличивает риск смерти в 19 раз по сравнению с отсутствием инфаркта в анамнезе. При этом большая часть смертей обусловлена некоронарогенными причинами, но и развитие повторных эпизодов ОКС возможно у пациентов после ИМ 2-го типа [25].

Весьма закономерны сложности, возникающие при лечении пациентов с ИМ 2-го типа, для которых отсутствует общепринятый алгоритм ведения. С учетом принципиальной разницы патогенеза ИМ 2-го типа, а также отсутствия убедительной доказательной базы нет основания считать, что алгоритм диагностики и лечения пациентов с ИМ 1-го типа

(экстренная коронароангиография с последующей реваскуляризацией миокарда, назначение двойной антиагрегантной терапии, высоких доз статинов, бета-адреноблокаторов) столь же эффективен для больных ИМ 2-го типа.

Кроме того, остается нерешенным вопрос о необходимости назначения пациентам с ИМ 2-го типа без поражения коронарных артерий двойной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, так как механизм развития ИМ у таких больных не связан с нестабильностью атеросклеротической бляшки и образованием тромботического компонента в коронарной артерии. Пациентам с ИМ 2-го типа с тромбоэмболическим механизмом развития при длительно персистирующей форме фибрилляции предсердий следует включить в схему лечения антикоагулянт, в то время как польза от назначения двойной антиагрегантной терапии таким больным сомнительна [29]. Таким образом, тактика лечения пациентов с ИМ 2-го типа должна определяться индивидуально – в зависимости от этиопатогенетического фактора и конкретной клинической ситуации [30]. С учетом современных знаний об этом типе инфаркта необходимо подчеркнуть, что единый подход к лечению больных ИМ 1-го и 2-го типов не приемлем. Несомненно, в современной системе здравоохранения важное значение имеет первичная профилактика. Профилактика ИМ 1-го типа включает обоснованные мероприятия с доказанной эффективностью, в частности гипохолестериновая диета, отказ от курения и контроль АД, которые сформированы в течение многих лет. ИМ 2-го типа не имеет определенного этиологического фактора, невозможно заранее предположить причину ишемического дисбаланса, тем самым возникают серьезные объективные сложности с разработкой профилактических мер.

Обсуждая состояние проблемы ИМ 2-го типа в нашей стране, следует отметить опубликованную в 2019 г. Согласованную позицию экспертов по дифференцированному подходу к диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическому учету [29], которая явилась первым масштабным документом, посвященным этому типу ИМ. Согласованное мнение (Position Paper) помимо ценной обобщающей информации содержит указания на объективные сложности в интерпретации патогенеза, диагностике и лечении, недопустимости формальной постановки диагноза, а также доказывает необходимость как для науки, так и практического здравоохранения дальнейшего исследования ИМ 2-го типа.

Заключение

ИМ 2-го типа является полиэтиологичным заболеванием нередко с отсутствием типичных клинических проявлений [31], что затрудняет его диагностику, в том числе раннюю. С учетом увеличения продолжительности жизни населения закономерно предположить и рост числа пациентов с ИМ 2-го типа. Отсутствие четкого алгоритма ведения этих больных потенцирует дальнейшие исследования, направленные на определение оптимальных подходов к диагностике, лечению и долгосрочному ведению данной когорты больных.

Конфликт интересов

А.В. Мотова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Каретникова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Мотова Анна Вадимовна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3721-6599

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор 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; заведующая лабораторией патологии кровообращения федерального государственного бюджетного научного учреждения

Author Information Form

Motova Anna V., Postgraduate Student at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; Cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3721-6599

Karetnikova Victoria N., PhD, Professor, Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

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

Barbarash Olga L., PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, 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; 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

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

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

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

Author Contribution Statement

MAV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

REVIEWS

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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 (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J. 2007; 28: 2525–2538; Circulation 2007; 116: 2634–2653; J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2173–2195. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.011

3. Collinson P., Lindahl B. Type 2 Myocardial Infarction: The Chimaera of Cardiology? Heart. 2015; 101(21): 1697-1703. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307122

4. Saaby L, Svenstrup Poulsen T., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. The American Journal of Medicine. 2013; 126(9): 789-797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029

5. Mc Carthy C.P., Vaduganathan M., Singh A., Song Z., Blankstein R., Gaggin H.K., Wasfy J.H., Januzzi J.L. Jr. Type 2 Myocardial Infarction and the Hospital Readmission Reduction Program. Journal of American College of Cardiology. 2018; 72(10): 1166-1170. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.055.

6. Melberg T., Burman R., Dickstein K. The impact of the 2007 ESCACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. International Journal of Cardiology. 2010; 139(3): 228-233. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.021

7. Желнов В.В., Дятлов Н.В., Дворецкий Л.И. Инфаркт миокарда второго типа. Миф или реальность? Архивъ внутренней медицины. 2016;6(2):34-41. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-34-41

8. Лысенко М.А., Ванюков А. ., Потешкина Н.Г., Суворов А.Ю., Самсонова И.В., Ковалевская Е.А. Вазоспазм как причина инфаркта миокарда 2 типа. Тактика вне руководства. Российский кардиологический журнал . 2017; (9): 93-98. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-93-98

9. Шилова А.С., Гилярова Е.М., Андреев Д.А., Щекочихин Д.Ю., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю. Эмболический инфаркт миокарда. Опыт ведения и диагностики. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):361-369. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-361-369

10. El-Haddad H., Robinson E., Swett K., Wells G.L. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. World Journal of Cardiovascular Diseases. 2012; 2(4): 237-241. doi: 10.4236/wjcd.2012.24039

11. Smilowitz N., Weiss M.C., Mahajan A.M., Dugan K., Devanabanda A., Pulgarin C., Gianos E., Shah B., Sedlis S.P., Radford M., Reynolds H.R. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. International Journal of Cardiology. 2016; 218: 196-201. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.045

12. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R., Matetzky S., Gottlieb S., Alon D., Gevrielov-Yusim N., Iakobishvili Z., Fuchs S. Type-II Myocardial Infarction. Patient Characteristics, Management and Outcomes. PLoS ONE. 2014; 9(1): e84285, doi: 10.1371/journal.pone.0084285

13. Szymański F.M., Karpiński G., Płatek A.E., Majstrak F., et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. KardiologiaPolska. 2014; 72(4): 339-344. doi: 10.5603/kp.a2013.0284

14. Landesberg G., Scott Beattie W., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. Circulation. 2009; 119(22): 2936-2944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228.

15. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B.; TOTAL-AMI study group.Type 2 myocardial infarction in clinical practice. Heart. 2015; 101(2): 101-106. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093

16. Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R., Abirami C., Vavilin I., Wasty N., Visveswaran G., Cohen M. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2019, doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.009

17. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «рекорд-3»). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; (2): 75-82. doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82

18. Gupta S., Vaidya S.R., Arora S., Bahekar A., Devarapally S.R. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7(4): 348-58. doi: 10.21037/cdt.2017.03.21

19. Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O., Jangaard N., Hosbond S., Diederichsen A.C., Thygesen K., Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. Am. J. Med. 2016; 129(4): 446.e5–446.e21. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.006

20. Szymański F.M., Karpiński G., Płatek A.E., Majstrak F., Hrynkiewicz-Szymańska A., Kotkowski M., Puchalski B., Filipiak K.J., Opolski G. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. Kardiologia Polska. 2014; 72(4): 339–344. doi: 10.5603/kp.a2013.0284

21. Sandoval Y., Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. Clinical Chemistry. 2017; 63(1): 101–107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521

22. López-Cuenca A., Gómez-Molina M., Flores-Blanco P.J., Sánchez-Martínez M., García-Narbon A., De Las H.-G.I., Sánchez-Galian M.J., Guerrero-Pérez E., Valdés M., Manzano-Fernández S.. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. J. Geriatr. Cardiol. 2016; 13: 15–22. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014

23. Spatz E.S., Curry L.A., Masoudi F.A., Zhou S., Strait K.M., Gross C.P., Curtis J.P., Lansky A.J., Soares Barreto-Filho J.A., Lampropulos J.F., Bueno H., Chaudhry S.I., D'Onofrio G., Safdar B., Dreyer R.P., Murugiah K., Spertus J.A., Krumholz H.M. The variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction. Circulation. 2015; 132(18): 1710 – 1718. doi: 10.1161/circulationaha.115.016502

24. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. Circulation. 2018; 137(12): 1236–45, doi: 10.1161/circulationaha.117.031806

25. P. O. Guimarães, S. Leonardi, Z. Huang, L. Wallentin, F. Van de Werf, P. E. Aylward, C. Held, R. A. Harrington, D. J. Moliterno, P. W. Armstrong, H. D. White, K. P. Alexander, R. D. Lopes, K. W. Mahaffey, P. Tricoci Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. American Heart Journal. 2018; 196: 28-35. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.007

26. Valentine C.M., Tcheng J.E., Waites T. Translating the translation. What clinicians should know about the fourth universal definition of myocardial infarction. Journal of American College of Cardiology. 2018; 72 (21): 2668-2670. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.015

27. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenheimer J.A., Cavender M.A., Stouffer G.A., Kaul P. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. Journal of the American Heart Association 2018; 7(7): e008661. doi: 10.1161/jaha.118.008661

28. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Драпкина О.М., Галявич А.С., Гиляров М.Ю., Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Карпов Ю.А., Мишнев О.Д., Никулина Н.Н., Орехов О.О., Самородская И.В., Соболева Г.Н., Черкасов С.Н., Шахнович Р.М., Шилова А.С., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(6): 7-21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21

29. Martins J.S., Afreixo V., Santos L., Costa M., Santos J., Goncalves L. Medical treatment or revascularization as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017; 7 (7): 614-623. doi: 10.1177/2048872617706502

30. Жарский С.Л. Инфаркт миокарда второго типа: современное состояние проблемы. Дальневосточный медицинский журнал. 2016; 3: 134-138

31. Januzzi J.L., Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. Journal of American College of Cardiology. 2017; 70(13): 1569-1572. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.784.

REFERENCES

1. 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 (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J. 2007; 28: 2525–2538; Circulation 2007; 116: 2634–2653; J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 50: 2173–2195. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.011

3. Collinson P., Lindahl B. Type 2 Myocardial Infarction: The Chimaera of Cardiology? Heart. 2015; 101(21): 1697-1703. doi: 10.1136/heartjnl-2014-307122

4. Saaby L, Svenstrup Poulsen T., Hosbond S., Larsen T.B., Pyndt Diederichsen A.C., Hallas J., Thygesen K., Mickley H. Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction. The American Journal of Medicine. 2013; 126(9): 789-797. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.029

5. Mc Carthy C.P., Vaduganathan M., Singh A., Song Z., Blankstein R., Gaggin H.K., Wasfy J.H., Januzzi J.L. Jr. Type 2 Myocardial Infarction and the Hospital Readmission Reduction Program. Journal of American College of Cardiology. 2018; 72(10): 1166-1170. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.055.

6. Melberg T., Burman R., Dickstein K. The impact of the 2007 ESCACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. International Journal of Cardiology. 2010; 139(3): 228-233. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.021

7. Zhelnov V.V., Dyatlov N.V., Dvoretsky L.I. Myocardial Infarction Type 2. Myth Or Reality? The Russian Archives of Internal Medicine. 2016; 6(2): 34-41. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-34-41 (In Russian)

8. Lysenko M.A., Vanyukov A. ., Poteshkina N.G., Suvorov A.Y., Samsonova I.V., Kovalevskaya E.A. Vasospasm as a cause of type 2 myocardial infarction. tactics outside the guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):93-98. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-93-98 (In Russian)

9. Shilova A.S., Gilyarova E.M., Andreev D.A., Shchekochikhin D.Y., Novikova N.A., Gilyarov M.Y. Embolic Myocardial Infarction. Experience in Diagnosis and Management. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(3): 361-369. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-

361-369 (In Russian)

10. El-Haddad H., Robinson E., Swett K., Wells G.L. Prognostic implications of type 2 myocardial infarctions. World Journal of Cardiovascular Diseases. 2012; 2(4): 237-241. doi: 10.4236/wjcd.2012.24039

11. Smilowitz N., Weiss M.C., Mahajan A.M., Dugan K., Devanabanda A., Pulgarin C., Gianos E., Shah B., Sedlis S.P., Radford M., Reynolds H.R. Provoking conditions, management and outcomes of type 2 myocardial infarction and myocardial necrosis. International Journal of Cardiology. 2016; 218: 196-201. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.045

12. Stein G.Y., Herscovici G., Korenfeld R., Matetzky S., Gottlieb S., Alon D., Gevrielov-Yusim N., Iakobishvili Z., Fuchs S. Type-II Myocardial Infarction. Patient Characteristics, Management and Outcomes. PLoS ONE. 2014; 9(1): e84285, doi: 10.1371/journal.pone.0084285

13. Szymański F.M., Karpiński G., Płatek A.E., Majstrak F., et al. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. KardiologiaPolska. 2014; 72(4): 339-344. doi: 10.5603/kp.a2013.0284

14. Landesberg G., Scott Beattie W., Mosseri M., Jaffe A.S., Alpert JS. Perioperative Myocardial Infarction. Circulation. 2009; 119(22): 2936-2944. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828228.

15. Baron T., Hambraeus K., Sundström J., Erlinge D., Jernberg T., Lindahl B.; TOTAL-AMI study group.Type 2 myocardial infarction in clinical practice. Heart. 2015; 101(2): 101-106. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093

16. Hawatmeh A., Thawabi M., Aggarwal R., Abirami C., Vavilin I., Wasty N., Visveswaran G., Cohen M. Implications of misclassification of type 2 myocardial infarction on clinical outcomes. Cardiovascular Revascularization Medicine. 2019, doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.009

17. Erlikh A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (record-3 registry data). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016;(2): 75-82. doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82 (In Russian)

18. Gupta S., Vaidya S.R., Arora S., Bahekar A., Devarapally S.R. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. Cardiovasc Diagn Ther. 2017; 7(4): 348-58. doi: 10.21037/cdt.2017.03.21

19. Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O., Jangaard N., Hosbond S., Diederichsen A.C., Thygesen K., Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. Am. J. Med. 2016; 129(4): 446.e5–446.e21. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.006

20. Szymański F.M., Karpiński G., Płatek A.E., Majstrak F., Hrynkiewicz-Szymańska A., Kotkowski M., Puchalski B., Filipiak K.J., Opolski G. Clinical characteristics, aetiology and occurrence of type 2 acute myocardial infarction. Kardiologia Polska. 2014; 72(4): 339–344. doi: 10.5603/kp.a2013.0284

21. Sandoval Y., Thygesen K. Myocardial infarction type 2 and myocardial injury. Clinical Chemistry. 2017; 63(1): 101–107. doi: 10.1373/clinchem.2016.255521

22. López-Cuenca A., Gómez-Molina M., Flores-Blanco P.J., Sánchez-Martínez M., García-Narbon A., De Las H.-G.I., Sánchez-Galian M.J., Guerrero-Pérez E., Valdés M., Manzano-Fernández S.. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. J. Geriatr. Cardiol. 2016; 13: 15–22. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014

23. Spatz E.S., Curry L.A., Masoudi F.A., Zhou S., Strait K.M., Gross C.P., Curtis J.P., Lansky A.J., Soares Barreto-Filho J.A., Lampropulos J.F., Bueno H., Chaudhry S.I., D'Onofrio G., Safdar B., Dreyer R.P., Murugiah K., Spertus J.A., Krumholz H.M. The variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) classification system: a taxonomy for young women with acute myocardial infarction. Circulation. 2015; 132(18): 1710 – 1718. doi: 10.1161/circulationaha.115.016502

24. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K. Long term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. Circulation. 2018; 137(12): 1236–45, doi: 10.1161/circulationaha.117.031806

25. P. O. Guimarães, S. Leonardi, Z. Huang, L. Wallentin, F. Van de Werf, P. E. Aylward, C. Held, R. A. Harrington, D. J. Moliterno, P. W. Armstrong, H. D. White, K. P. Alexander, R. D. Lopes, K. W. Mahaffey, P. Tricoci Clinical features and outcomes of patients with type 2 myocardial infarction: Insights from the Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome (TRACER) trial. American Heart Journal. 2018; 196: 28-35. doi: 10.1016/j.ahj.2017.10.007

26. Valentine C.M., Tcheng J.E., Waites T. Translating the translation. What clinicians should know about the fourth universal definition of myocardial infarction. Journal of American College of Cardiology. 2018; 72 (21): 2668-2670. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.015

27. Arora S., Strassle P.D., Qamar A., Wheeler E.N., Levine A.L., Misenheimer J.A., Cavender M.A., Stouffer G.A., Kaul P. Impact of Type 2 Myocardial Infarction (MI) on Hospital-Level MI Outcomes: Implications for Quality and Public Reporting. Journal of the American Heart Association 2018; 7(7): e008661. doi: 10.1161/jaha.118.008661

28. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Vasilieva E.Yu., Drapkina O.M., Galyavich A.S., Gilyarov M.Yu., Zayratiants O.V., Kakturskiy L.V., Karpov Yu.A., Mishnev O.D., Nikulina N.N., Orekhov O.O., Samorodskaya I.V., Soboleva G.N., Cherkasov S.N., Shakhnovich R.M., Shilova A.S., Shlyakhto E.V., Shpektor A.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. Differentiated approach in diagnostics, diagnosis formulation, case management and statistical accounting of type 2 myocardial infarction (Position Paper). Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):7-21. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-7-21 (In Russian)

29. Martins J.S., Afreixo V., Santos L., Costa M., Santos J., Goncalves L. Medical treatment or revascularization as the best approach for spontaneous coronary artery dissection: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2017; 7 (7): 614-623. doi: 10.1177/2048872617706502

30. S.L. Zharskiy Type 2 myocardial infarction: the current state of the problem. Far East Medical Journal. 2016; 3: 134-138 (In Russian)

31. Januzzi J.L., Sandoval Y. The Many Faces of Type 2 Myocardial Infarction. Journal of American College of Cardiology. 2017; 70(13): 1569-1572. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.784.

Для цитирования: *Мотова А.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Инфаркт миокарда 2-го типа: современный взгляд на проблему. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 192-199. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-192-199*

To cite: *Motova A.V., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Type 2 myocardial infarction: a modern view on the problem. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 192-199. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-192-199*

УДК 616.12-008.331.1:618.7-06
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-200-210

ONLINE

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА БЕРЕМЕННОСТИ – СТРАТЕГИИ КОРРЕКЦИИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Рудаева[1], В.В. Кашталап[2], А.А. Марцияш[1], В.Г. Мозес[3, 4], Я.А. Савченко[3], К.Б. Мозес[1], С.И. Елгина[1], Е.Г. Рудаева[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650000; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Гипертензивные расстройства беременности ассоциированы с ближайшими и отдаленными рисками для матери.

• Выделено несколько ключевых позиций в стратегии коррекции данной патологии в послеродовом периоде, которые способствуют появлению новых направлений в прогнозировании и лечении заболевания.

Резюме

В статье представлен аналитический обзор современных источников научной литературы, посвященных вопросам коррекции гипертензивных расстройств беременности (ГРБ) в послеродовом периоде. ГРБ выступают общепризнанной причиной материнской заболеваемости и смертности, причем не только в развивающихся и бедных странах, но и регионах с хорошо развитой системой здравоохранения. ГРБ могут прогрессировать в гипертоническую болезнь и ассоциированы с риском ишемической болезни сердца и инсульта. Кроме того, ГРБ увеличивают вероятность рождения маловесных детей и преждевременных родов. Несмотря на проводимые методы профилактики, заболеваемость ГРБ в мире постоянно растет: по данным Global Health Data Exchange, в период с 1990 по 2019 г. она увеличилась на 10,9% – с 16,3 до 18,08 млн человек. В то же время внедрение единых подходов к профилактике осложнений позволило снизить смертность от ГРБ в этот же период на 30,05%. В классическом акушерстве постулируется, что риск гипертензивных осложнений значительно возрастает в послеродовом периоде. Современные исследования подтверждают этот феномен: вероятность утяжеления ГРБ и развития осложнений значительно повышается в первые 24–48 ч после родов. Около одной трети случаев эклампсии возникает в послеродовом периоде, из которых почти половина – спустя 48 ч после родов, а инсульт у женщин с ГРБ в половине случаев происходит в послеродовом периоде. Артериальная гипертензия в послеродовом периоде часто требует увеличения доз антигипертензивных препаратов, тогда как через 3–6 мес. многие пациентки перестают нуждаться в подобной терапии. В течение первого года после родов у женщин с ГРБ значительно повышается риск прогрессирования хронической артериальной гипертензии и развития обусловленных заболеванием осложнений и остается таковым долгие годы. Целесообразность антигипертензивной терапии при ГРБ сегодня не вызывает сомнений, однако остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения. В первую очередь это безопасность назначаемых препаратов в период лактации. Вследствие этого во многих руководствах гипотензивная терапия в послеродовом периоде рекомендована с существенными оговорками. Еще одна проблема связана с относительно небольшим количеством рандомизированных клинических исследований, непосредственно включающих оценку эффективности антигипертензивной терапии в послеродовом периоде.

Для корреспонденции: *Елена Владимировна Рудаева, rudaevae@mail.ru; адрес: ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650056*

Corresponding author: *Elena V. Rudaeva, rudaevae@mail.ru; address: 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650056*

Ключевые слова Гипертензивные расстройства • Беременность • Антигипертензивные препараты • Ишемический риск • Послеродовый период

Поступила в редакцию: *30.03.2023;* ***поступила после доработки:*** *06.05.2023;* ***принята к печати:*** *14.06.2023*

HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY – MANAGEMENT STRATEGIES IN THE POSTPARTUM PERIOD (LITERATURE REVIEW)

E.V. Rudaeva[1], V.V. Kashtalap[2], A.A. Marciyash[1], V.G. Moses[3, 4], J.A. Savchenko[3], K.B. Moses[1], S.I. Elgina[1], E.G. Rudayeva[1]

[1] 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, 650056; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650000; [4] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• Hypertensive disorders of pregnancy are associated with short- and long-term risks for the mother.

• We have identified several key points in the management strategy of this pathology in the postpartum period, which should contribute to the emergence of new directions in the prognosis and treatment modalities of this disease.

Abstract

The article presents an analytical review of modern data on the treatment of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in the postpartum period. HDPs lead to maternal morbidity and mortality in developing and poor countries, and in regions with well-developed healthcare systems as well. HDPs can later progress into hypertension and are associated with the risk of coronary artery disease and stroke. Moreover, HDPs increase the likelihood of low-birth-weight babies and preterm births. The incidence of HDP is growing worldwide despite the implemented prevention methods: according to the Global Health Data Exchange, from 1990 to 2019 HDPs` incidence by 10.9% from 16.3 million to 18.08 million people. However, the introduction of universal approaches to prevention of complications made it possible to reduce mortality from HDP in the same period by 30.05%. The risk of hypertensive complications increases significantly in the postpartum period. Modern research confirms this – the likelihood of worsening HDP and the development of complications increases significantly in the first 24–48 hours after childbirth. About one third of cases of eclampsia occur in the postpartum period, of which almost half occur 48 hours after delivery. Stroke in women with HDP occurs in the postpartum period in half of the cases. Arterial hypertension (AH) in the postpartum period often requires an increase in doses of antihypertensive drugs, whereas after 3–6 months, many patients no longer need such therapy. During the first year after childbirth, the risk of progression of AH and the development of complications due to hypertension is increased, and remains so for many years. The feasibility of antihypertensive therapy in HDP today is beyond doubt, however, there are issues that require further study. They are related to the safety of prescribed drugs during lactation, and as a result, in many guidelines, antihypertensive therapy in the postpartum period is prescribed with reservations. Another problem is the relatively small number of RCTs directly assessing the effectiveness of antihypertensive therapy in the postpartum period.

Keywords Hypertensive disorders • Pregnancy • Antihypertensive drugs • Ischemic risk • Postpartum period

Received: *30.03.2023;* ***received in revised form:*** *06.05.2023;* ***accepted:*** *14.06.2023*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГРБ – гипертензивные расстройства беременности
ДАД – диастолическое артериальное давление
РКИ – рандомизированные клинические исследования
САД – систолическое артериальное давление

Введение

В настоящее время к гипертензивным расстройствам беременности (ГРБ) относят хроническую и гестационную артериальную гипертензию (АГ), преэклампсию, тяжелую преэклампсию и эклампсию [1].

Критерием хронической АГ принято считать артериальное давление (АД) ≥140/90 мм рт. ст. до беременности или в первые 20 нед. беременности, которое обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов. Гестационную АГ диагностируют при АД ≥140/90 мм рт. ст. после 20 нед. беременности *de novo* без значимой (<0,3 г/л) протеинурии. Критерием преэклампсии выступает систолическое артериальное давление (САД) ≥140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) ≥90 мм рт. ст. после 20 нед. беременности *de novo* или на фоне хронической АГ в сочетании с протеинурией. Тяжелую преэклампсию обнаруживают при САД ≥160 мм рт. ст. и/или ДАД≥110 мм рт. ст. после 20 нед. беременности *de novo* или на фоне хронической АГ в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности [1].

Гипертензивные расстройства беременности служат общепризнанной причиной материнской заболеваемости и смертности, причем не только в развивающихся и бедных странах, но и регионах с хорошо развитой системой здравоохранения [2]. В США и ЕС, в которых материнская смертность наиболее низкая, ГРБ могут прогрессировать до гипертонической болезни и ассоциированы с риском ишемической болезни сердца и инсульта [3]. Кроме того, ГРБ увеличивают вероятность рождения маловесных детей и преждевременных родов [4]. Несмотря на проводимые методы профилактики, заболеваемость ГРБ в мире постоянно растет: по данным Global Health Data Exchange[1], в период с 1990 по 2019 г. она увеличилась на 10,9% – с 16,3 до 18,08 млн человек. В то же время внедрение единых подходов к профилактике осложнений позволило снизить смертность от ГРБ в этот же период на 30,05% (95% UI 28,92–32,71) [5].

В классическом акушерстве постулируется, что риск гипертензивных осложнений значительно увеличивается в послеродовом периоде. Результаты современных исследований подтверждают этот феномен: вероятность утяжеления ГРБ и развития осложнений значительно повышается в первые 24–48 ч после родов [6]. Около одной трети случаев эклампсии возникает в послеродовом периоде, из которых почти половина – спустя 48 ч после родов, а инсульт у женщин с ГРБ в половине случаев происходит в послеродовом периоде. Артериальная гипертензия в послеродовом периоде часто требует увеличения доз антигипертензивных препаратов, тогда как через 3–6 мес. многие пациентки перестают нуждаться в подобной терапии.

В течение первого года после родов у женщин с ГРБ значительно повышается риск прогрессирования хронической АГ и развития обусловленных заболеванием осложнений и остается таковым долгие годы [7]. Стратификация риска развития осложнений у женщин с ГРБ в зависимости от времени, пройденного после родов, показывает, что вероятность появления хронической АГ увеличивается в 12–25 раз в течение первого года, в 10 раз на протяжении 10 лет и в 2 раза через 20 лет после родов [8]. L. Benschop и коллеги (2018), оценивая результаты амбулаторного и стационарного мониторинга АД через год после родов, выявили, что у 41,5% женщин, перенесших преэклампсию, развивалась хроническая АГ, причем у 17,5% заболевание обнаружено при суточном мониторировании артериального давления, то есть носило скрытый характер [7]. Похожие результаты воспроизведены G.N. Smith и коллегами, диагностировавшими хроническую АГ у 56% женщин с преэклампсией к концу первого года после родов [9]. В обзоре 2020 г. (87 рандомизированных клинических исследований – РКИ) оценен риск развития гипертензивных расстройств в позднем послеродовом периоде у женщин с ГРБ. Авторы пришли к выводу, что кроме непосредственно наличия ГРБ дополнительными факторами риска развития хронической АГ в послеродовом периоде следует считать ожирение, неблагоприятный семейный анамнез и тяжесть ГРБ [10]. По сравнению с общепопуляционными рисками вероятность развития хронической АГ и ее осложнений – инсульта и ИБС – у женщин с ГРБ остается высокой на протяжении 10 лет после родов, в связи с чем данной категории пациенток показано ежегодное обследование с целью контроля АД и оценки метаболических факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы [11].

[1] https://ghdx.healthdata.org/

Таким образом, сочетание высокого риска развития осложнений и быстро меняющегося, лабильного АД в послеродовом периоде у женщин с ГРБ, а также высокие риски хронической АГ в течение первого года после родов создают проблему ведения такой категории больных. В настоящее время в Российской Федерации готовится к публикации проект клинических рекомендаций Российского общества акушеров гинекологов (РОАГ) «Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», в которых отражен регламент ведения пациенток с ГРБ в послеродовом периоде [12]. Однако три ключевых вопроса остаются дискуссионными, точного ответа на которые нет до сих пор:

– какой мониторинг АД у женщин с ГРБ в послеродовом периоде следует считать оптимальным;

– какие пороговые значения АД являются условием для начала, коррекции и окончания антигипертензивной терапии в послеродовом периоде;

– какие антигипертензивные препараты следует назначать женщинам с ГРБ в послеродовом периоде.

Мониторинг АД у женщин с ГРБ в послеродовом периоде

Повышение АД в послеродовом периоде – физиологические явление, поэтому появившаяся легкая АГ (в основном на 3–6-й день) чаще всего проходит спонтанно без необходимости лечения [13]. Тем не менее в этот период времени за счет физиологического увеличения объема циркулирующей крови риск тяжелой АГ и преэклампсии у женщин все равно считается высоким, что требует мониторинга АД и других показателей [14]. Единого стандарта мониторинга за родильницами с ГРБ в послеродовом периоде нет. Например, в Великобритании всем родильницам рекомендован ежедневный контроль АД в течение первых пяти дней после родов, после чего измерение проводят через день в течение одной недели после выписки из стационара [15]. В проекте клинических рекомендаций РОАГ рекомендовано наблюдать родильниц с ГРБ в палате интенсивной терапии до стабилизации их состояния (минимум 24 ч) и выписывать из стационара не ранее 7 суток после родов [12].

Различные варианты и методы мониторинга у женщин с ГРБ в позднем послеродовом периоде изучены недостаточно подробно, что не позволяет сделать вывод об их эффективности и необходимости внедрения. В одном небольшом РКИ, SNAP-HT, показано положительное влияние самостоятельного динамического мониторинга у родильниц с ГРБ, включающего ежедневный контроль АД и коррекцию антигипертензивной терапии посредством телеконсультаций в течение 6 нед. после родов. В группе пациенток, где применена программа самоконтроля, целевые показатели АД достигнуты быстрее и эффективнее [16]. Похожие результаты продемонстрированы в исследовании C. Bibbo и соавт. (2014): внедрение программы послеродового наблюдения у женщин, перенесших эклампсию, снижало риск развития гипертензивных осложнений и улучшало качество медицинской помощи [17].

Еще одна проблема послеродового наблюдения – его комплаенс. Авторы нескольких небольших РКИ сообщают, что в течение 10 дней послеродового периода самостоятельный мониторинг АД регулярно проводили только 44% женщин, а количество пациенток, не являющихся на прием к врачу на 6-й нед. послеродового периода, достигало 40% [18]. Решению этой проблемы способствуют телемедицинские технологии, что наглядно продемонстрировано во время эпидемии COVID-19. Американским колледжем акушеров- гинекологов (ACOG) предложены руководящие принципы оказания надлежащей медицинской помощи беременным и родильницам во время пандемии COVID-19, содержащие подробные методологические подходы к виртуальным визитам, удаленному мониторингу пациентов и мобильному медицинскому обслуживанию [19]. Несмотря на отсутствие больших РКИ, дистанционный контроль АД показал многообещающие результаты: высокий уровень вовлеченности пациенток в процесс оказания им медицинской помощи, сокращение повторных госпитализаций и снижение дозировок используемых гипотензивных препаратов [20, 21].

Любопытно, что при дистанционном мониторинге положительный эффект отмечен при любых способах коммуникации. В небольшом РКИ (206 пациентов) удаленный контроль в виде текстовых сообщений в течение первых 10 дней послеродового периода показал большую чувствительность к диагностике АГ, чем стандартное амбулаторное наблюдение (92,2 против 43,7%, отношение шансов (ОШ) 58,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 16,2–208,1; p<0,001) [18].

В целом полученные результаты показывают перспективность исследований в данном направлении. Однако в настоящее время данных, позволяющих сделать вывод о целесообразности внедрения программ мониторинга в позднем послеродовом периоде, недостаточно [20].

Роль пороговых значений АД в применении антигипертензивной терапии в послеродовом периоде

В клинических рекомендациях США, Канады, ЕС и России целевой уровень АД установлен ниже 160/110 мм рт. ст. [22–25].

Необходимость коррекции тяжелой АГ у женщин с ГРБ основана на результатах нескольких крупных исследований, в число которых входит международное исследование CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) [26]. В работе оценены клинические исходы 987 пациенток с хронической и гестационной АГ, которые были стратифицированы на две группы: строгого контроля – целевой уровень ДАД менее 85 мм рт. ст., менее строгого контроля – целевой уровень ДАД менее 100 мм рт. ст. Частота потери беременности, потребности в неонатальной помощи спустя 48 ч после родов в течение первых 28 дней в обеих группах статистически значимо не различалась. В то же время взаимосвязь развития у пациенток тяжелой АГ и серьезных осложнений со стороны матери в первые шесть недель после родов наблюдалась только в группе с менее строгим контролем (p = 0,02).

Схожие данные воспроизведены еще в нескольких РКИ, подтвердивших, что по сравнению с нетяжелой АГ тяжелая АГ независимо от наличия преэклампсии ассоциирована с более высокими показателями материнской смертности, потери беременности, преждевременных родов, рождения маловесных детей, оказания помощи новорожденным спустя 48 ч и другими неблагоприятными акушерскими исходами [26–28].

Лечение умеренной АГ во время беременности снижает риск развития тяжелой АГ (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,40–0,60), однако, как показал обзор Cochrane 2018 г. (58 РКИ с участием 5 909 пациентов), терапия не оказывает влияния на другие клинически важные исходы беременности и родов: внутриутробную и неонатальную смерть (относительный риск (ОР) 0,72, 95% ДИ 0,50–1,04), рождение маловесных детей (ОР 0,96, 95% ДИ 0,78–1,18), роды на сроке менее 37 нед. (ОР 0,96, 95% ДИ 0,83–1,12) [28]. В то же время подобного рода исследований, посвященных оценке риска осложнений при разных уровнях АД у женщин с ГРБ в послеродовом периоде, проведено мало, поэтому рекомендации по достижению целевых показателей АД соответствуют таковым в периоде беременности. В проекте отечественных клинических протоколов РОАГ в послеродовом периоде при тяжелой АГ рекомендовано назначение антигипертензивной терапии до достижения целевых значений САД (<160 мм рт. ст.) и ДАД (<110 мм рт. ст.). При наличии умеренной АГ для профилактики ее тяжелой степени в послеродовом периоде показана антигипертензивная терапия с учетом противопоказаний в период лактации [12].

Назначение антигипертензивных препаратов женщинам с ГРБ в послеродовом периоде

Целесообразность антигипертензивной терапии при ГРБ сегодня не вызывает сомнений, однако остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения [22]. В первую очередь они относятся к безопасности назначаемых препаратов в период лактации. Еще одна проблема связана с относительно небольшим количеством РКИ, в которых непосредственно оценена эффективность антигипертензивной терапии в послеродовом периоде [29].

В большинстве исследований описано назначение антигипотензивной терапии при купировании тяжелой АГ либо для контроля АД в первые сутки послеродового периода, когда родильница находится в стационаре. В то же время первый год после родов у женщин с ГРБ необходимо считать ключевым для снижения рисков развития хронической АГ, поэтому такие пациентки нуждаются в качественном контроле АД в послеродовом периоде и подборе гипотензивных препаратов [30]. Этот факт подтверждают данные исследования SNAP-HT (Self-Management of Postnatal Hypertension): самоконтроль у женщин с ГРБ АД в послеродовом периоде и раннее назначение гипотензивной терапии сопровождались долгосрочным улучшением показателей САД и ДАД [16].

Контроль тяжелой АГ в послеродовом периоде значительно снижает риск осложнений, поэтому в большинстве руководств, включая проект клинических рекомендаций РОАГ, при тяжелой АГ в послеродовом периоде рекомендовано немедленно начинать антигипертензивную терапию до достижения значений САД <160 мм рт. ст. и ДАД <110 мм рт. ст. [31].

Для снижения АД в послеродовом периоде в данной клинической ситуации чаще всего применяют препараты быстрого действия – внутривенные формы лабеталола, гидралазина, нитроглицерин, нифедипин, однако ни один из перечисленных препаратов не обладает преимуществами перед другими. Сравниваемые в давнем обзоре Cochrane (2013 г., 2 РКИ, 120 пациентов) внутривенный гидралазин, сублингвальный нифедипин и внутривенный лабеталол, используемые в послеродовом периоде для купирования тяжелой АГ, не продемонстрировали различий в исходах и потребности в дополнительной гипотензивной терапии (ОР 0,58, 95% ДИ 0,04–9,07) [32]. Рекомендованные в некоторых странах урапидил и нитропруссид натрия в Российской Федерации противопоказаны в период лактации, поэтому могут назначаться только по жизненным показаниям [33]. Клонидин и каптоприл при сравнении оказались сопоставимы по эффективности и профилю безопасности, однако оба этих препарата в Российской Федерации противопоказаны в период лактации [34].

Экспертиза медицинской документации показывает, что при купировании тяжелой АГ нередко используют сочетания нескольких гипотензивных препаратов и часто отсутствует стандартизованный подход к терапии. Аудит историй болезни,

проведенный в ЮАР, показал, что гипотензивная терапия пациенток с тяжелой АГ сопровождалась назначением от 9 до 22 разных схем и сочетаний препаратов, среди которых наиболее часто используют препарат быстрого действия нифедипин [35].

Создание стандартизованной терапии легкой и средней АГ в послеродовом периоде ограничено разными подходами к оценке безопасности тех или иных гипотензивных препаратов в период лактации в разных странах. Все гипотензивные препараты в небольшом количестве выделяются с молоком (исключение составляют пропранолол, атенолол, ацебутолол и нифедипин, концентрация которых в молоке аналогична концентрации в материнской плазме), поэтому безопасность их назначения в период лактации остается под сомнением [24, 36]. Вследствие этого во многих руководствах гипотензивная терапия в послеродовом периоде показана с существенными оговорками. Например, рабочая группа по лечению АГ Европейского общества кардиологов (ЕОК) разрешает терапию АГ в послеродовом периоде любыми классами препаратов, однако в период лактации среди препаратов первой линии рекомендует лабеталол, нифедипин, эналаприл и метопролол [37]. Эксперты российских клинических рекомендаций 2020 г. по лечению АГ у взрослых в послеродовом периоде также рекомендуют использовать любые классы антигипертензивных препаратов с учетом противопоказаний при лактации [38]. В проекте клинических рекомендаций РОАГ терапия АГ в период лактации ограничена нифедипином, эналаприлом и метилдопой [12]. Эти три препарата неоднократно сравнивали между собой во время беременности, и каждое новое исследование открывало преимущества того или иного гипотензивного средства. В то же время исследований, посвященных сравнительной оценке применения нифедипина, эналаприла и метилдопы в послеродовом периоде, проведено крайне мало, поэтому сделать однозначный вывод о существенных преимуществах одного препарата над другими невозможно. В последнем из опубликованных РКИ, 2019 г. (894 пациентов), все три лекарственных вещества показали сопоставимую эффективность в лечении послеродовой АГ и были признаны препаратами выбора в условиях ограниченных ресурсов [39].

Пероральный нифедипин эффективно снижает уровень среднего АД через 18–24 ч после родов [13]. Для ответа на вопрос о преимуществах нифедипина в послеродовом периоде по сравнению с другими препаратами необходимы дальнейшие исследования, так как данные в опубликованных РКИ весьма вариабельны. Например, в одном небольшом РКИ нифедипин в сравнении с лабеталолом показал сопоставимое время достижения нормального АД, однако требовал большей дозировки и чаще сопровождался нежелательными побочными эффектами [40]. В другом исследовании нифедипин позволил быстрее добиться контроля АД, чем лабеталол (30,4±1,9 и 35,6±2,8 ч соответственно; $p = 0,04$), а также чаще приводил к побочным действиям [41].

Эналаприл противопоказан при беременности – инструкция к препарату в Российской Федерации запрещает его применение в период лактации. Тем не менее многими странами эналаприл разрешен к применению, за исключением случаев, когда новорожденный недоношенный или у него почечная недостаточность [38]. Еще одна положительная сторона эналаприла заключается в его эффективности в лечении послеродовой кардиомиопатии [42]. В исследовании PICk-UP (Postnatal Enalapril to Improve Cardiovascular Function Following Preterm Preeclampsia, 2020) у пациенток после преэклампсии на фоне приема эналаприла при динамической эхокардиографии в послеродовом периоде регистрировалось ремоделирование гипертрофированного миокарда левого желудочка [43]. В проекте клинических рекомендаций РОАГ препарат разрешен к применению в период лактации с этими же оговорками [12].

Безопасность метилдопы хорошо изучена, поэтому считается, что препарат относительно безопасен при беременности и лактации. Тем не менее прием метилдопы может быть ассоциирован с риском развития депрессии в послеродовом периоде, частота которой на фоне терапии может достигать 77,8% [44]. С другой стороны, частота отмены метилдопы из-за побочных эффектов, включая депрессию и сонливость, сопоставима с бета-блокаторами, что требует дальнейшего изучения безопасности препарата в отношении депрессии у послеродовых женщин [27].

Бета-блокаторы хорошо зарекомендовали себя в лечении АГ во время беременности, однако их применение в период лактации ограничено. В нескольких исследованиях лабеталол по сравнению с нифедипином помогал достигать контроля АД в более низкой дозе и с меньшей частотой побочных эффектов, однако полученные данные требуют дальнейшего изучения и перепроверки [13].

Диуретики (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон) могут снижать выработку молока, поэтому в ряде стран, включая Российскую Федерацию, они не рекомендованы в послеродовом периоде. Данные об эффективности диуретиков основаны на старом метаанализе Cochrane (4 РКИ, 358 пациентов), в котором у пациенток с антенатальной преэклампсией послеродовой прием фуросемида был ассоциирован с сокрушением объема и времени антигипертензивной терапии в стационаре [32]. В нескольких недавних РКИ проведена переоценка эффективности диуретиков в терапии тяжелой АГ в послеродовом периоде, которая подтвердила ре-

зультаты метаанализа Cochrane: короткие курсы фурасемида или добавление его к терапии нифедипином позволяет добиться лучшего контроля АД при тяжелой АГ, однако, по некоторым наблюдениям, полученный эффект был кратковременным [28, 45].

Заключение

Гипертензивные расстройства беременности выступают общепризнанной причиной материнской заболеваемости и смертности, могут переходить в гипертоническую болезнь и ассоциированы с риском развития ишемической болезни сердца и инсульта. Несмотря на проводимые методы профилактики, заболеваемость ГРБ в мире постоянно растет – в то же время внедрение единых подходов к профилактике осложнений позволило снизить смертность от данных заболеваний. В течение первого года после родов у женщин с ГРБ значительно повышен риск прогрессирования АГ и развития осложнений, в связи с чем несомненна целесообразность назначения антигипертензивной терапии безопасными во время лактации препаратами.

Конфликт интересов

Е.В. Рудаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.А. Марцияш заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Мозес заявляет об отсутствии конфликта интересов. Я.А. Савченко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Б. Мозес заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.И. Елгина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Г. Рудаева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6599-9906

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; **ORCID** 0000-003-3729-616X

Марцияш Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук профессор кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-003-2948-9666

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор заместитель главного врача по научной деятельности государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; директор Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3269-9018

Савченко Яна Александровна, кандидат медицинских наук доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-003-0754-306X

Мозес Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела федерального

Author Information Form

Rudaeva Elena V., PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6599-9906

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; **ORCID** 0000-003-3729-616X

Marciyash Alexey A., PhD, Professor at the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-003-2948-9666

Moses Vadim G., PhD, Professor, Deputy Chief Physician for Science, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; Director of the Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State University”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3269-9018

Savchenko Yana A., PhD, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-003-0754-306X

Moses Kira B., Assistant at the Department of Outpatient Treatment and Nursing, Federal State Budgetary Educational

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-003-2906-6217

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-002-6966-2681

Рудаева Елена Германовна, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-002-9735-4301

Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-003-2906-6217

Elgina Svetlana I., PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology named after G.A. Ushakova, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-002-6966-2681

Rudaeva Elena G., PhD, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Children`s Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-002-9735-4301

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

REV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

SYaA – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MKB – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

REG – data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists’ Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

2. Goel A., Maski M.R., Bajracharya S., Wenger J.B., Zhang D., Salahuddin S., Shahul S.S., Thadhani R., Seely E.W., Karumanchi S.A., Rana S. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. Circulation. 20153;132(18):1726-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721.

3. Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181

4. Leffert L.R., Clancy C.R., Bateman B.T., Bryant A.S., Kuklina E.V. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. Obstet Gynecol. 2015;125(1):124-31. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000590.

5. Wang W., Xie X., Yuan T., Wang Y., Zhao F., Zhou Z., Zhang H. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2.

6. Amaral L.M., Wallace K., Owens M., LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017;19(8):61. doi: 10.1007/s11906-017-0757-7.

7. Benschop L., Duvekot J.J., Versmissen J., van Broekhoven V., Steegers E.A.P., Roeters van Lennep J.E. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia. Hypertension. 2018;71(3):491-498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338.

8. Behrens I., Basit S., Melbye M., Lykke J.A., Wohlfahrt J.,

Bundgaard H., Thilaganathan B., Boyd H.A. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. BMJ. 2017;358:j3078. doi: 10.1136/bmj.j3078.

9. Smith G.N., Pudwell J., Saade G.R. Impact of the New American Hypertension Guidelines on the Prevalence of Postpartum Hypertension. Am J Perinatol. 2019;36(4):440-442. doi: 10.1055/s-0038-1669441.

10. Melchiorre K., Thilaganathan B., Giorgione V., Ridder A., Memmo A., Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. Front Cardiovasc Med. 2020;7:59. doi: 10.3389/fcvm.2020.00059.

11. ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2018; 23(12):1430228. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228

12. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». Режим доступа: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения 01.04.2023)

13. Sharma K.J., Kilpatrick S.J. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. Obstet Gynecol Surv. 2017;72(4):248-252. doi: 10.1097/OGX.0000000000000424.

14. Amaral L.M., Wallace K., Owens M., LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017;19(8):61. doi: 10.1007/s11906-017-0757-7.

15. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133. (accessed 9.06.2023)

16. Cairns A.E., Tucker K.L., Leeson P., Mackillop L.H., Santos M., Velardo C., Salvi D., Mort S., Mollison J., Tarassenko L., McManus R.J.; SNAP-HT Investigators. Self-Management of Postnatal Hypertension: The SNAP-HT Trial. Hypertension. 2018;72(2):425-432. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911.

17. Bibbo C., Celi A., Thomas A.M., Blake-Lamb T.L., Wilkins-Haug L.E. Does the addition of a specialized postpartum clinic improvethe care of women with preeclampsia? Obstet Gynecol 2014;123:39S doi:10.1097/01.AOG.0000447316.97709.bd

18. Hirshberg A., Downes K., Srinivas S. Comparing standard office-based follow-up with text-based remote monitoring in the management of postpartum hypertension: a randomised clinical trial. BMJ Qual Saf.2018;27(11):871-877. doi: 10.1136/bmjqs-2018-007837.

19. ACOG Committee Opinion No. 736 Optimizing Postpartum Care. Obstet Gynecol. 2018 May;131(5):e140-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000002633.

20. Implementing Telehealth in Practice. Obstet Gynecol. 2020;135(2):e73-e79. doi: 10.1097/AOG.0000000000003671.

21. Sawyer M.R., Jaffe E.F., Naqvi M., Sarma A., Barth W.H.Jr., Goldfarb I.T. Establishing Better Evidence on Remote Monitoring for Postpartum Hypertension: A Silver Lining of the Coronavirus Pandemic. AJP Rep. 2020;10(3):e315-e318. doi: 10.1055/s-0040-1715169. Epub 2020 Sep 23.

22. ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133:e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018.

23. Butalia S., Audibert F., Cote A.M., Firoz T., Logan A.G., Magee L.A., Mundle W., Rey E., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Nerenberg K.A.; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. Can J Cardiol. 2018;34(5):526-31. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021.

24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M.R., Kintscher U., Kranke P., Lang I.M., Morais J., Pieper P.G., Presbitero P., Price S., Rosano G.M.C., Seeland U., Simoncini T., Swan L., Warnes C.A.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39:3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.

25. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C.; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019;366:l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119. PMID: 31501137.

26. Magee L.A., von Dadelszen P., Singer J., Lee T., Rey E., Ross S., Asztalos E., Murphy K.E., Menzies J., Sanchez J., Gafni A., Helewa M., Hutton E., Koren G., Lee S.K., Logan A.G., Ganzevoort W., Welch R., Thornton J.G., Moutquin J.M.; CHIPS Study Group*.The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure. Hypertension. 2016;68(5):1153-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862.

27. Mersha A.G., Abegaz T.M., Seid M.A. Maternal and perinatal outcomes of hypertensive disorders of pregnancy in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):458. doi: 10.1186/s12884-019-2617-8.

28. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.

29. Cairns A.E., Pealing L., Duffy J.M.N., Roberts N., Tucker K.L., Leeson P., MacKillop L.H., McManus R.J. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. BMJ Open. 2017;7(11):e018696. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018696.

30. Melchiorre K., Thilaganathan B., Giorgione V., Ridder A., Memmo A., Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. Front Cardiovasc Med. 2020;7:59. doi: 10.3389/fcvm.2020.00059.

31. Bernstein P.S., Martin J.N.Jr., Barton J.R., Shields L.E., Druzin M.L., Scavone B.M., Frost J., Morton C.H., Ruhl C., Slager J., Tsigas E.Z., Jaffer S., Menard M.K. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 2017;130(2):347-357. doi: 10.1097/AOG.0000000000002115. Erratum in: Obstet Gynecol. 2019;133(6):1288.

32. Magee L., von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD004351. doi: 10.1002/14651858.CD004351.pub3.

33. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C.; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019;366:l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119.

34. Noronha Neto C.C, Maia S.S., Katz L., Coutinho I.C., Souza A.R., Amorim M.M. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2017;12(1):e0168124. doi: 10.1371/journal.pone.0168124.

35. Ngene N.C., Moodley J. Pre-eclampsia with severe features: management of antihypertensive therapy in the postpartum period. Pan Afr Med J. 2020;36:216. doi: 10.11604/pamj.2020.36.216.19895

36. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36:2284-309.

37. Cífková R., Johnson M.R., Kahan T., Brguljan J., Williams B., Coca A., Manolis A., Thomopoulos C., Borghi C., Tsioufis C., Parati G., Sudano I., McManus R.J., van den Born B.H., Regitz-Zagrosek V., de Simone G. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(6):384-393. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz082.

38. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В.,

Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

39. Easterling T., Mundle S., Bracken H., Parvekar S., Mool S., Magee L.A., von Dadelszen P., Shochet T., Winikoff B. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10203):1011-1021. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6.

40. Sharma K.J., Greene N., Kilpatrick S.J. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: A randomized controlled trial. Hypertens Pregnancy. 2017;36(1):44-47. doi: 10.1080/10641955.2016.1231317.

41. Ainuddin J., Javed F., Kazi S. Oral labetalol versus oral nifedipine for the management of postpartum hypertension a randomized control trial. Pak J Med Sci. 2019;35(5):1428-1433. doi: 10.12669/pjms.35.5.812.

42. Staff A.C., Dechend R. Will Postnatal Renin-Angiotensin System Blockade Improve Long-Term Maternal Cardiovascular Health After Preeclampsia? Hypertension. 2020;76(6):1704-1706. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16229.

43. Ormesher L., Higson S., Luckie M., Roberts S.A., Glossop H., Trafford A., Cottrell E., Johnstone E.D., Myers J.E. Postnatal Enalapril to Improve Cardiovascular Function Following Preterm Preeclampsia (PICk-UP):: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Feasibility Trial. Hypertension. 2020;76(6):1828-1837. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15875.

44. Wiciński M., Malinowski B., Puk O., Socha M., Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. Biomed Pharmacother. 2020;127:110196. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110196.

45. Cursino T., Katz L., Coutinho I., Amorim M. Diuretics vs. placebo for postpartum blood pressure control in preeclampsia (DIUPRE): a randomized clinical trial. Reprod Health. 2015;12:66. doi: 10.1186/s12978-015-0057-0.

REFERENCES

1. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.

2. Goel A., Maski M.R., Bajracharya S., Wenger J.B., Zhang D., Salahuddin S., Shahul S.S., Thadhani R., Seely E.W., Karumanchi S.A., Rana S. Epidemiology and Mechanisms of De Novo and Persistent Hypertension in the Postpartum Period. Circulation. 20153;132(18):1726-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015721.

3. Chulkov V.S., Martynov A.I., Kokorin V.A. Arterial hypertension in pregnant women: debatable issues of national and international guidelines. Russian journal of cardiology. 2020;25(4S):4181. doi:10.15829/1560-4071-2020-4181 (In Russian)

4. Leffert L.R., Clancy C.R., Bateman B.T., Bryant A.S., Kuklina E.V. Hypertensive disorders and pregnancy-related stroke: frequency, trends, risk factors, and outcomes. Obstet Gynecol. 2015;125(1):124-31. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000590.

5. Wang W., Xie X., Yuan T., Wang Y., Zhao F., Zhou Z., Zhang H. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):364. doi: 10.1186/s12884-021-03809-2.

6. Amaral L.M., Wallace K., Owens M., LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017;19(8):61. doi: 10.1007/s11906-017-0757-7.

7. Benschop L., Duvekot J.J., Versmissen J., van Broekhoven V., Steegers E.A.P., Roeters van Lennep J.E. Blood Pressure Profile 1 Year After Severe Preeclampsia. Hypertension. 2018;71(3):491-498. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338.

8. Behrens I., Basit S., Melbye M., Lykke J.A., Wohlfahrt J., Bundgaard H., Thilaganathan B., Boyd H.A. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. BMJ. 2017;358:j3078. doi: 10.1136/bmj.j3078.

9. Smith G.N., Pudwell J., Saade G.R. Impact of the New American Hypertension Guidelines on the Prevalence of Postpartum Hypertension. Am J Perinatol. 2019;36(4):440-442. doi: 10.1055/s-0038-1669441.

10. Melchiorre K., Thilaganathan B., Giorgione V., Ridder A., Memmo A., Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. Front Cardiovasc Med. 2020;7:59. doi: 10.3389/fcvm.2020.00059.

11. ESC/EOAG Recommendations for the treatment of patients with arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology 2018; 23(12): 143-228. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-143-228 (In Russian)

12. Clinical guidelines "Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. vailable at:https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (accessed 01.04.2013) (In Russian)

13. Sharma K.J., Kilpatrick S.J. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. Obstet Gynecol Surv. 2017;72(4):248-252. doi: 10.1097/OGX.0000000000000424.

14. Amaral L.M., Wallace K., Owens M., LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2017;19(8):61. doi: 10.1007/s11906-017-0757-7.

15. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 Jun 25. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng133. (accessed 9.06.2023)

16. Cairns A.E., Tucker K.L., Leeson P., Mackillop L.H., Santos M., Velardo C., Salvi D., Mort S., Mollison J., Tarassenko L., McManus R.J.; SNAP-HT Investigators. Self-Management of Postnatal Hypertension: The SNAP-HT Trial. Hypertension. 2018;72(2):425-432. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911.

17. Bibbo C., Celi A., Thomas A.M., Blake-Lamb T.L., Wilkins-Haug L.E. Does the addition of a specialized postpartum clinic improvethe care of women with preeclampsia? Obstet Gynecol 2014;123:39S doi:10.1097/01.AOG.0000447316.97709.bd

18. Hirshberg A., Downes K., Srinivas S. Comparing standard office-based follow-up with text-based remote monitoring in the management of postpartum hypertension: a randomised clinical trial. BMJ Qual Saf.2018;27(11):871-877. doi: 10.1136/bmjqs-2018-007837.

19. ACOG Committee Opinion No. 736 Optimizing Postpartum Care. Obstet Gynecol. 2018 May;131(5):e140-e150. doi: 10.1097/AOG.0000000000002633.

20. Implementing Telehealth in Practice. Obstet Gynecol. 2020;135(2):e73-e79. doi: 10.1097/AOG.0000000000003671.

21. Sawyer M.R., Jaffe E.F., Naqvi M., Sarma A., Barth W.H.Jr., Goldfarb I.T. Establishing Better Evidence on Remote Monitoring for Postpartum Hypertension: A Silver Lining of the Coronavirus Pandemic. AJP Rep. 2020;10(3):e315-e318. doi: 10.1055/s-0040-1715169. Epub 2020 Sep 23.

22. ACOG practice bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019;133:e1-e25. doi:10.1097/AOG.0000000000003018.

23. Butalia S., Audibert F., Cote A.M., Firoz T., Logan A.G., Magee L.A., Mundle W., Rey E., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Nerenberg K.A.; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 guidelines for the management of hypertension in pregnancy. Can J Cardiol. 2018;34(5):526-31. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021.

24. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cífková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M.R., Kintscher U., Kranke P., Lang I.M., Morais J., Pieper P.G., Presbitero P., Price S., Rosano G.M.C., Seeland U., Simoncini T., Swan L., Warnes C.A.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular

diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39:3165-241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.

25. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C.; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019;366:l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119. PMID: 31501137.

26. Magee L.A., von Dadelszen P., Singer J., Lee T., Rey E., Ross S., Asztalos E., Murphy K.E., Menzies J., Sanchez J., Gafni A., Helewa M., Hutton E., Koren G., Lee S.K., Logan A.G., Ganzevoort W., Welch R., Thornton J.G., Moutquin J.M.; CHIPS Study Group*.The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure. Hypertension. 2016;68(5):1153-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862.

27. Mersha A.G., Abegaz T.M., Seid M.A. Maternal and perinatal outcomes of hypertensive disorders of pregnancy in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):458. doi: 10.1186/s12884-019-2617-8.

28. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 20181;10(10):CD002252. doi: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.

29. Cairns A.E., Pealing L., Duffy J.M.N., Roberts N., Tucker K.L., Leeson P., MacKillop L.H., McManus R.J. Postpartum management of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. BMJ Open. 2017;7(11):e018696. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018696.

30. Melchiorre K., Thilaganathan B., Giorgione V., Ridder A., Memmo A., Khalil A. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Cardiovascular Health. Front Cardiovasc Med. 2020;7:59. doi: 10.3389/fcvm.2020.00059.

31. Bernstein P.S., Martin J.N.Jr., Barton J.R., Shields L.E., Druzin M.L., Scavone B.M., Frost J., Morton C.H., Ruhl C., Slager J., Tsigas E.Z., Jaffer S., Menard M.K. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol. 2017;130(2):347-357. doi: 10.1097/AOG.0000000000002115. Erratum in: Obstet Gynecol. 2019;133(6):1288.

32. Magee L., von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD004351. doi: 10.1002/14651858.CD004351.pub3.

33. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C.; Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. BMJ. 2019;366:l5119. doi: 10.1136/bmj.l5119.

34. Noronha Neto C.C, Maia S.S., Katz L., Coutinho I.C., Souza A.R., Amorim M.M. Clonidine versus Captopril for Severe Postpartum Hypertension: A Randomized Controlled Trial. PLoS One. 2017;12(1):e0168124. doi: 10.1371/journal.pone.0168124.

35. Ngene N.C., Moodley J. Pre-eclampsia with severe features: management of antihypertensive therapy in the postpartum period. Pan Afr Med J. 2020;36:216. doi: 10.11604/pamj.2020.36.216.19895

36. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R., Shlyakhto E., Tsioufis K., Aboyans V., Desormais I. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2018;36:2284-309.

37. Cífková R., Johnson M.R., Kahan T., Brguljan J., Williams B., Coca A., Manolis A., Thomopoulos C., Borghi C., Tsioufis C., Parati G., Sudano I., McManus R.J., van den Born B.H., Regitz-Zagrosek V., de Simone G. Peripartum management of hypertension: a position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020;6(6):384-393. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz082.

38. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (In Russian)

39. Easterling T., Mundle S., Bracken H., Parvekar S., Mool S., Magee L.A., von Dadelszen P., Shochet T., Winikoff B. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10203):1011-1021. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6.

40. Sharma K.J., Greene N., Kilpatrick S.J. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: A randomized controlled trial. Hypertens Pregnancy. 2017;36(1):44-47. doi: 10.1080/10641955.2016.1231317.

41. Ainuddin J., Javed F., Kazi S. Oral labetalol versus oral nifedipine for the management of postpartum hypertension a randomized control trial. Pak J Med Sci. 2019;35(5):1428-1433. doi: 10.12669/pjms.35.5.812.

42. Staff A.C., Dechend R. Will Postnatal Renin-Angiotensin System Blockade Improve Long-Term Maternal Cardiovascular Health After Preeclampsia? Hypertension. 2020;76(6):1704-1706. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16229.

43. Ormesher L., Higson S., Luckie M., Roberts S.A., Glossop H., Trafford A., Cottrell E., Johnstone E.D., Myers J.E. Postnatal Enalapril to Improve Cardiovascular Function Following Preterm Preeclampsia (PICk-UP):: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Feasibility Trial. Hypertension. 2020;76(6):1828-1837. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15875.

44. Wiciński M., Malinowski B., Puk O., Socha M., Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. Biomed Pharmacother. 2020;127:110196. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110196.

45. Cursino T., Katz L., Coutinho I., Amorim M. Diuretics vs. placebo for postpartum blood pressure control in preeclampsia (DIUPRE): a randomized clinical trial. Reprod Health. 2015;12:66. doi: 10.1186/s12978-015-0057-0.

Для цитирования: *Рудаева Е.В., Кашталап В.В., Марцияш А.А., Мозес В.Г., Савченко Я.А., Мозес К.Б., Елгина С.И., Рудаева Е.Г. Гипертензивные расстройства беременности – стратегии коррекции в послеродовом периоде (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 200-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-200-210*

To cite: *Rudaeva E.V., Kashtalap V.V., Marciyash A.A., Moses V.G., Savchenko J.A., Moses K.B., Elgina S.I., Rudayeva E.G. Hypertensive disorders of pregnancy – management strategies in the postpartum period (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 200-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-200-210*

УДК 616.12-005.8-07
DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-3-211-219

ONLINE

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В ГЕНЕЗЕ, ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Р.Э. Ибрагимова[1], Е.А. Захарьян[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; [2] Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295006

Основные положения

• В статье обобщены данные о влиянии фактора роста и дифференцировки 15 на генез, течение и исходы патологий сердечно-сосудистой системы. Представленный анализ мнений экспертов позволяет приблизиться к ответу на актуальный в научном сообществе вопрос: способствует ли данный фактор прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний или выполняет протекторную функцию.

Резюме

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) – циркулирующий белок, связанный со множеством патологических процессов, в том числе выступающий маркером раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Экспрессия GDF-15 в значительной степени индуцируется в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения, что позволяет использовать его для диагностики субклинического коронарного атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. В данной работе представлен обзор исследований, посвященных определению диагностического спектра данного маркера. Также мы рассмотрели два взгляда на роль GDF-15 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии: способствование прогрессированию патологии или выполнение компенсаторной функции. Внедрение высокоспецифичных маркеров, в частности GDF-15, в клиническую практику может приводить к снижению рисков сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности пациентов.

Ключевые слова Фактор роста и дифференцировки 15 • Эндотелиальная дисфункция • Сердечно-сосудистые события

Поступила в редакцию: *07.04.2023;* ***поступила после доработки:*** *27.05.2023;* ***принята к печати:*** *19.06.2023*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

CURRENT VIEWS ON THE ROLE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 IN THE GENESIS, COURSE AND OUTCOME OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

R.E. Ibragimova[1], E.A. Zakharyan[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341; [2] Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Vernadsky Crimean Federal University", 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation, 295006

Highlights

• The article summarizes the data on the influence of growth and differentiation factor 15 on the genesis, course and outcomes of cardiovascular system pathologies. The presented analysis of experts' opinions allows to approach the answer to the question, which is topical in the scientific community: whether this factor promotes the progression of cardiovascular diseases or performs a protective function.

Для корреспонденции: *Регина Энверовна Ибрагимова, irregina.2000@mail.ru; адрес: бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Российская Федерация, 295006*
Corresponding author: *Regina E. Ibragimova, irregina.2000@mail.ru; address: 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Russian Federation, 295006*

Abstract

Growth and differentiation factor 15 (GDF-15) is a circulating protein and is associated with a variety of pathological processes, including being a marker of endothelial dysfunction. GDF-15 expression is upregulated in cardiomyocytes after ischemia, reperfusion, pressure overload and mechanical stretch, allowing it to be used for the diagnosis of subclinical coronary atherosclerosis, arterial hypertension and heart failure. This paper presents a review of studies that have focused on the diagnostic spectrum of this marker. We also considered two perspectives on the role of GDF-15 in the pathogenesis of cardiovascular disease: as a factor contributing to pathology progression or as performing a compensatory function? The introduction of highly specific markers, in particular GDF-15, into clinical practice may help to reduce the risk of cardiovascular complications, disability and mortality.

Keywords Growth and differentiation factor-15 • Endothelial dysfunction • Cardiovascular events

Received: *07.04.2023;* ***received in revised form:*** *27.05.2023;* ***accepted:*** *19.06.2023*

Список сокращений

GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15

Введение

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) представляет собой циркулирующий белок, связанный со множеством патологических процессов, включая ожирение, диабет, метаболический синдром, сердечную недостаточность, атеросклероз, воспалительные заболевания и рак [1–4]. Открытый в 1990 г., GDF-15 является стресс-индуцированным цитокином и членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [5]. За последние десятилетия во многих исследованиях выявлена корреляция между GDF-15 и легочной гипертензией [6], острым коронарным синдромом [7], инфарктом миокарда [8], диабетической кардиомиопатией [9], фибрилляцией предсердий [10] и воспалением [11]. Физиологически экспрессия GDF-15 наиболее выражена в плаценте и простате, также определенная концентрация отмечена в мочевом пузыре, почках, толстой кишке, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе и эндометрии. В условиях стресс-индукции кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и сосудистые гладкомышечные клетки также способны к экспрессии GDF-15 [12].

Цель исследования – изучение роли GDF-15 в диагностике и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Роль GDF-15 в развитии патологий сердечно-сосудистой системы

Ряд исследователей указывают на то, что GDF-15, выступая членом семейства TGF-β, активирует SMAD-путь (рис. 1) [13, 14]: индуцирует ангиогенез и пролиферацию, оказывает иммуносупрессивный эффект, а также подавляет хемотаксис в нейтрофилах [15]. Будучи стресс-индуцированным белком, GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин 1β (IL-1β), TNF-α, ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), TGF-β и опухолевый супрессорный белок p53 [16, 17]. Экспрессия GDF-15 в значительной степени индуцируется в кардиомиоцитах после ишемии, реперфузии, перегрузки давлением и механического растяжения: повышенная экспрессия наблюдалась в сердце человека через несколько часов после инфаркта миокарда и оставалась таковой в миокарде в течение нескольких дней, кардиомиоциты в пограничной зоне инфаркта были определены как основной источник GDF-15 [16].

В условиях гипергликемии увеличенное образование реактивных форм кислорода (ROS) приво-

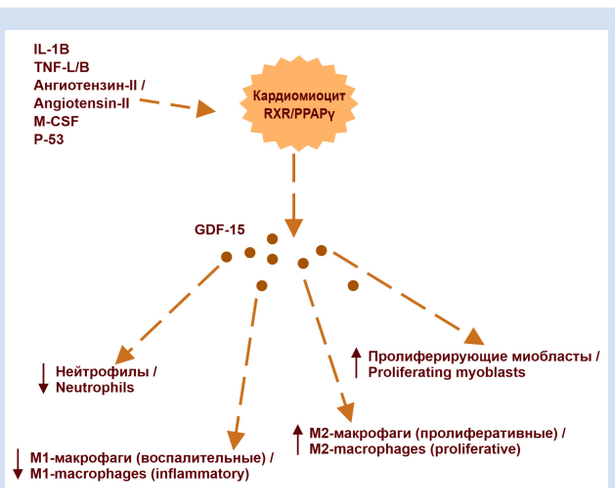


Рисунок 1. Действие GDF-15 в ответ на стресс-стимулы
Примечание: *GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15; IL-1β – интерлейкин-1β; M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов; TNF – фактор некроза опухоли.*
Figure 1. The effects of GDF-15 in response to stress
Note: *GDF-15 – growth and differentiation factor 15; IL-1β – interleukin-1 beta; M-CSF – macrophage colony-stimulating factor; TNF – tumor necrosis factor.*

дит к клеточным повреждениям и может вызвать апоптоз с помощью ингибирования пути PI3K/Akt/eNOS/NO и активации пути NF-κB/JNK/caspase-3 (рис. 2) [18]. J. Li и коллеги [19] утверждают, что повышенное содержание GDF-15 защищает эндотелиальные клетки от индуцированного гипергликемией клеточного повреждения посредством активации сигнального пути PI3K/Akt/eNOS и ослабления активации NF-κB/JNK. Продукция оксида азота была значительно ниже в клетках, трансфецированных GDF-15, что позволило сделать вывод о его защитной функции в отношении апоптоза клеток через путь PI3K/Akt/eNOS. Однако обратный эффект осуществляется посредством сигнального пути ERK1/2, при котором гипергликемия увеличивает экспрессию и секрецию GDF-15, что модулирует апоптоз клеток по принципу отрицательной обратной связи [19]. Так какую роль играет GDF-15: способствует прогрессированию патологии или выполняет протекторную функцию?

GDF-15 и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний

Атеросклероз – мультифакторное заболевание, поражающее различные органы, в частности сердце, мозг и систему периферических артерий, в связи с чем ассоциировано с развитием сердечно-сосудистых событий. GDF-15 выступает независимым фактором риска развития атеросклероза [20, 21]. Как известно, его продукция стимулируется провоспалительными стимулами, являющимися частью патогенеза атеросклероза: по данным эпидемиологических исследований, повышенный уровень GDF-15 в сыворотке крови тесно коррелировал с ухудшением и отрицательным прогнозом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22–24]. L. Lind и коллеги [25] оценивали толщину интимы – медии и

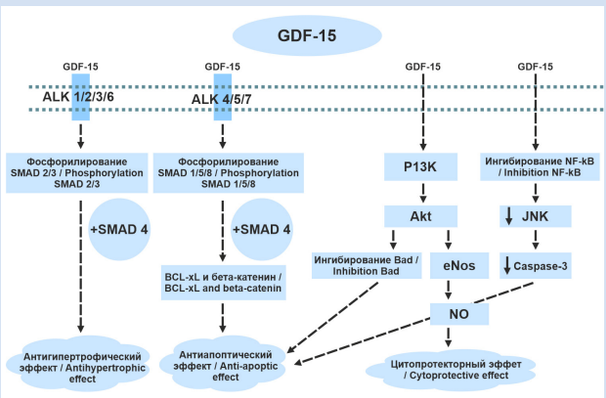


Рисунок 2. Молекулярный механизм действия GDF-15
Примечание: *Akt – протеинкиназа B; ALK – киназа анапластической лимфомы; Bcl-xL – B-клеточная лимфома очень больших размеров; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; GDF-15 – фактор роста и дифференцировки 15; JNK – jun-NH2-концевая киназа.*

Figure 2. Molecular mechanism of action of GDF-15
Note: *Akt – protein kinase B; ALK – anaplastic lymphoma kinase; Bcl-xL – B-cell lymphoma-extra large; eNOS – endothelial nitric oxide synthase; GDF-15 – growth and differentiation factor 15; JNK – jun-NH2-terminal kinase.*

бляшки в сонной артерии с помощью ультразвукового исследования и обнаружили, что доля утолщенных атеросклеротических бляшек по обеим сторонам сонной артерии увеличивалась с ростом уровня GDF-15. A. Rohatgi и соавт. [22] указывают на то, что GDF-15 независимо и положительно коррелировал с субклиническим коронарным атеросклерозом и смертностью. Группа авторов под руководством G.A. Bonaterra [26] определили роль GDF-15 в морфологии атеросклеротических бляшек, локализующихся в условиях гипоксии и низкого давления, у гиперхолестеринемических $ApoE^{-/-}$ и $GDF\text{-}15^{-/-}$ $ApoE^{-/-}$ мышей, полученных путем скрещивания $ApoE^{-/-}$ и $GDF\text{-}15^{-/-}$ мышей. У $GDF\text{-}15^{-/-}ApoE^{-/-}$ отмечено более выраженное уменьшение степени стеноза и повышение стабильности атеросклеротической бляшки за счет большего процента содержания гладкомышечных клеток, чем у $ApoE^{-/-}$ мышей.

Пациенты с нестабильной бляшкой имеют высокий риск возникновения осложнений, в частности острого коронарного синдрома. В исследование A.A. Сабирзяновой и коллег [27] было включено 118 пациентов в возрасте до 70 лет с инфарктом миокарда с подъемом (STEMI) и без подъема сегмента ST (NSTEMI), которым помимо стандартных исследований проведено количественное измерение GDF-15 в первые 48 ч от начала клинической картины. Так, концентрация GDF-15 была выше у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, маркер положительно коррелировал с основными лабораторными маркерами повреждения миокарда и миокардиальной дисфункции – с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I. T. Kempf и соавт. [28] по результатам исследования пациентов с острым коронарным синдромом отметили, что для GDF-15 не определено подъема и спада, маркер оставался стабильным в течение 72 ч исследования в отличие от быстрого роста и падения натрийуретических пептидов, сердечного тропонина, что является неоспоримым преимуществом использования GDF-15.

В настоящее время оценка риска возможных сердечно-сосудистых событий включает клинические признаки, заключение электрокардиограммы, биомаркеры некроза (тропонины), ишемии (NT-промозговой натрийуретический пептид), воспалительную активность (С-реактивный белок) и почечную дисфункцию (клиренс креатинина) [29]. GDF-15 может выступить новым перспективным маркером. По результатам масштабного исследования FRISC-II, в котором оценены ранняя инвазивная и неинвазивная стратегии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, обнаружено, что уровень GDF-15 при поступлении может определить выбор тактики лечения пациента: при значениях GDF-15 >1 800 нг/л инвазивная тактика лечения в наибольшей степени снижает

риск смерти или повторный инфаркт миокарда через 2 года, положительная корреляция также отмечена у больных с уровнем GDF-15 >1 200 нг/л. При значении <1 200 нг/л пациенты не извлекали пользу из рутинных инвазивных процедур [2]. Логично предположить, что если GDF-15 обладает протекторным эффектом, то динамика его нарастания должна быть обратно пропорциональна маркерам некроза и повреждения.

Результаты недавних исследований указывают на то [30], что существует значительная корреляция между артериальной гипертензией и аномальной экспрессией GDF-15, что позволяет предположить, что он участвует в ремоделировании органов, вызванном данным заболеванием. По результатам исследования PIVUS установлено, что чем выше уровень GDF-15, тем более выражены у пациентов ремоделирование миокарда и гипертрофия левого желудочка [25]. А.А. Сабирзянова и коллеги [27] отмечают, что при применении блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и ингибитора АПФ рамиприла, которые направлены на снижение эффектов ремоделирования, определено падение концентрации GDF-15.

Цитокиновая активация и перекисное окисление, стимулирующие продукцию GDF-15, являются звеньями патогенеза хронической сердечной недостаточности. Экспрессия GDF-15 происходит в ответ на повреждение ткани, такое как ишемия, перегрузка давление, механическое растяжение, и коррелирует с выраженностью хронической сердечной недостаточности [31]. Высокие сывороточные уровни описанного маркера повышаются прямо пропорционально тяжести состояния больных хронической сердечной недостаточностью и известным неблагоприятным прогностическим маркерам, таким как функциональный класс, клиренс, повышение сывороточного уровня С-реактивного белка и мозгового натрийуретического гормона [32]. По данным О.М. Драпкина и соавт. [33], GDF-15 возрастает с прогрессированием стадии по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и функционального класса по классификации NYHA, что свидетельствует о его связи со степенью тяжести и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. T. Ueland с коллегами указывают на высокую корреляцию между GDF-15 и дефицитом железа у данных пациентов [34], что, очевидно, связано с воспалением и повышением уровня фактора некроза опухоли-α, интерлейкина 1 и 6. Так как анемия и железодефицит – одни из наиболее часто встречаемых сопутствующих состояний у больных хронической сердечной недостаточностью и ассоциированы с плохим клиническим статусом и неблагоприятными исходами заболевания, использование данного маркера может быть ранним предиктором анемического синдрома.

Усиленная продукция GDF-15 на повреждение тканей позволяет применять данный маркер в качестве индикатора возможных сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство и нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии (пероральный антикоагулянт, ацетилсалициловая кислота, ингибитор $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов) в целях профилактики инсульта, системной эмболии и коронарных событий. Е.Н. Кривошеева и коллеги [35] выявили зависимость уровня GDF-15 с Д-димером и индексом SYNTAX II, что свидетельствует о корреляции между GDF-15 и тромбообразованием, атеросклеротическим поражением и риском сердечно-сосудистых осложнений. Таким образом, GDF-15 может играть роль в выборе длительности антитромботической терапии, минимизация которой профилактирует развитие кровотечений. GDF-15 включен в европейские рекомендации по лечению фибрилляции предсердий в качестве важной составляющей профилактики риска кровотечения ABC [36, 37], которая является более чувствительной и целесообразной, чем популярные клинические шкалы HAS-BLED и ORBIT.

Также установлено, что GDF-15 тесно связан с сахарным диабетом 2-го типа. Научные коллективы под руководством M. Carstensen [38], О.М. Драпкиной [33] показали, что уровень описанного фактора в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом 2-го типа был значительно выше, чем у здоровых контрольных лиц. Ожирение в свою очередь служит фактором риска сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности: адипоцитокины могут способствовать активации p53, который индуцируется окислительным стрессом, оказывает проапоптотическое действие на клетки-мишени и является прямой молекулярной биологической мишенью GDF-15. I. Dostálová и коллеги [39] проанализировали 54 пациентов с ожирением и обнаружили, что GDF-15 положительно коррелирует с массой тела. Анализ протеомики также подтвердил, что высокий уровень GDF-15 в сыворотке крови положительно связан с осложнениями в виде микро-, так и макрососудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40].

Протекторная функция GDF-15

«Ранимость» атероматозной бляшки у пациентов с острым коронарным синдромом может быть связана с М1-макрофагами, которые выделяют провоспалительные факторы (IL-1β или CRP). GDF-15 будет смещать концентрацию макрофагов в сторону пула М2, снижая вероятность формирования нестабильной бляшки [41]. В развившемся патологическом процессе GDF-15 может участвовать в репарации – снижать площадь очага поражения за

счет подавления воспалительного процесса. После перевязки коронарных артерий у GDF-15-отрицательных мышей в инфарктном миокарде наблюдалась повышенная агрегация полиморфноядерных лейкоцитов, которая уменьшалась при добавлении рекомбинантного GDF-15 [28]. В качестве протекции при реперфузионном повреждении миокарда могут синтезироваться различные факторы роста и цитокины, в том числе GDF-15 [42, 43].

А.А. Сабирзянова и соавт. [27] отмечают, что концентрация GDF-15 оказалась выше у пациентов без гипертрофии межжелудочковой перегородки по данным ЭхоКГ. T. Kempf и коллеги [16] указывают на наличие антигипертрофического и антиремоделирующего действия у GDF-15. Согласно данным исследования «ЭПОХА», в Российской Федерации АГ является причиной развития хронической сердечной недостаточности у 78–80% больных [44]. Одним из наиболее существенных факторов, способствующих формированию сердечной недостаточности при артериальной гипертензии, служит гипертрофия миокарда. Обнаружено, что GDF-15 подавляет вызванную норэпинефрином гипертрофию миокарда за счет снижения трансактивации рецептора EGF после стимуляции норэпинефрином [45]. Эти результаты дают основание предположить, что применение GDF-15 может быть новым методом лечения гипертрофии миокарда.

В некоторых работах GDF-15 называют одним из наиболее важных метаболических регуляторов – кардиокином [46]: он снижает массу тела и висцеральную адипозность путем уменьшения аппетита и потребления пищи. Таким образом, GDF-15 может иметь терапевтическое значение в лечении инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа и ожирения через модуляцию метаболической активности липолитических генов. Помимо этого, GDF-15 увеличивает липолиз, термогенез и элиминацию окислительных метаболитов [9], что снижает риск развития вышеуказанных заболеваний. Определенным преимуществом можно считать способность GDF-15 участвовать в ослаблении окислительного стресса и воспаления, вызванных гипергликемией, путем ингибирования генерации реактивных форм кислорода и активации ядерного фактора NF-κB [47]. Высокий уровень глюкозы в крови и p53 увеличивают экспрессию GDF-15 в жировой ткани, поэтому ингибирование p53 или снижение уровня глюкозы в крови с помощью противодиабетических средств может подавлять экспрессию GDF-15 [48]. В свою очередь высокая экспрессия GDF-15 при ожирении и инсулинорезистентности может оказывать нехарактерный провоспалительный эффект для дополнительной экспрессии GDF-15 [49].

Заключение

Выработка маркера GDF-15 стимулируется стрессовыми факторами, такими как ишемия, реперфузия, перегрузка давлением и механическое растяжение. Результаты исследований продемонстрировали связь GDF-15 с субклиническим коронарным атеросклерозом, возникновением сердечно-сосудистых осложнений, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа. Мнения экспертов не едины: одни считают, что GDF-15 осуществляет протекцию в ответ на стрессовый фактор, другие – способствует развитию патологического процесса. В заключение данного метаанализа отметим, что, несмотря на дуальность патогенетической роли, GDF-15, безусловно, служит маркером раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, линейно коррелирующим с их тяжестью. Использование GDF-15 в ранней диагностике может благоприятствовать раннему предупреждению осложнений и впоследствии снижать уровень инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря внедрению GDF-15 в клиническую практику мы можем более высокоспецифично оценивать риск сердечно-сосудистых осложнений, предотвращать их развитие и способствовать повышению качеству жизни пациентов.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, https://rscf.ru/project/22-25-20053/

Информация об авторах

Ибрагимова Регина Энверовна, ординатор 1 года по специальности «кардиология» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

Захарьян Елена Аркадьевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры внутренней медицины № 1 института

Author Information Form

Ibragimova Regina E., resident of 1st year in the specialty "cardiology", Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0734-9400

Zakharyan Elena A., PhD, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No. 1, Institute "S.I. Georgievsky

«Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Medical Academy" of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Vernadsky Crimean Federal University", Simferopol, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7384-9705

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsai V.W.W., Husaini Y., Sainsbury A. et al. The MIC-1/GDF15- GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. Cell Metabolism. 2018;28(3):353–368. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.018.

2. Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clinical Chemistry. 2017;63(1):140–151. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.

3. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C. et al. Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. Gene. 1997;203 (1):17–26. doi:10.1016/s0378-1119(97)00485-x.

4. Fairlie W.D., Moore A.G., Bauskin A.R. et al. MIC-1 is a novel TGF-β superfamily cytokine associated with macrophage activation. Journal of Leukocyte Biology.1999;65(1):2–5. doi:10.1002/jlb.65.1.2.

5. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. Nature. 2020;578(7795):444–8. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y

6. Du W., Piek A., Schouten E.M. et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. Theranostics. 2018;8(15):4155–4169. doi:10.7150/thno.26055.

7. Wang J., Tan G.J., Han L.N. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. Journal of Geriatric Cardiology. 2017;14 (2):135–150. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.

8. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2018;72(4):519–528. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.025.

9. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. Journal of Diabetes Research. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842.

10. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation. 2014;130(21):1847–1858. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.

11. Luan H.H., Wang A., Hilliard B.K. et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. Cell. 2019;178(5):1231-1244. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.

12. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г. и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. Астраханский медицинский журнал. 2022;17(1):14-22. doi:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22.

13. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(22):e1054-e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.

14. Unsicker K., Spittau B., Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2013;24 (4):373–384. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.

15. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. Nature. 2003;425(6958):577–584. doi:10.1038/nature02006.

16. Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor-β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circulation Research. 2006;98(3):351–360. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.

17. Bauskin A. R., Brown D. A., Junankar S. et al. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome. Cancer Research. 2005;65(6):2330–2336. doi: 10.1158/0008-5472.can-04-3827.

18. Ho F.M., Lin W.W., Chen B.C. et al. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. Cellular Signalling. 2006;18(3):391–399. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.05.009.

19. Li J., Yang L., Qin W., Zhang G., Yuan J., Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. PLoS ONE. 2013;8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0065549. e65549

20. Lok S. I., Winkens B., Goldschmeding R. et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy decreases rapidly after left ventricular assist device support. European Journal of Heart Failure. 2012;14(11):1249–1256. doi: 10.1093/eurjhf/hfs120.

21. Wang L., Wei X. Yang Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. Journal of the American Heart Association. 2019;8(17):e012826. doi:10.1161/JAHA.119.012826.

22. Rohatgi A., Patel P., Das S.R. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study. Clinical Chemistry. 2012;58(1):172–182. doi:0.1373clinchem.2011.171926.

23. Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. Lancet. 2002;359(9324):2159–2163. doi:10.1016/s0140-

6736(02)09093-1.

24. Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A. et al. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Circulation. 2011;123(19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.

25. Lind L., Wallentin L., Kempf T. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (PIVUS) study. European Heart Journal. 2009;30 (19):2346–2353. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.

26. Bonaterra G.A., Struck N., Zuegel S. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in blood vessels with low oxygenated blood and blood pressure (Pulmonary trunk): role of growth differentiation factor-15 (GDF-15). BMC Cardiovascular Disorders. 2021;21(1):601. doi: 10.1186/s12872-021-02420-9.

27. Сабирзянова А.А., Галявич А.С., Балеева Л.В., Галеева З.М. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. Кардиология. 2020;60(11):42-48. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251

28. Kempf T., Zarbock A., Widera C. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nature Medicine. 2011;17 (5):581–588. doi:10.1038/nm.2354.

29. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5155. doi:10.15829/1560-4071-2022-5155

30. S¨okmen E., Uçar C., Sivri S. et al. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension. Medical Principles and Practice. 2019;28 (6):566–572. doi:10.1159/000501096.

31. Lewis G. A., Rosala-Hallas A., Dodd S. Characteristics Associated With Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Pirfenidone. Journal of the American Heart Association. 2022;11(14):e024668. doi:10.1161/JAHA.121.024668

32. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006;113 (5):671–678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

33. Драпкина О. М., Палаткина Л. О. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2013;14(6):341-346.

34. Ueland T., Gullestad L., Kou L. et al. Growth differentiation factor 15 predicts poor prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction and anemia: results from RED-HF. Clinical Research in Cardiology. 2022;111(4):440-450. doi:10.1007/s00392-021-01944-6.

35. Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б. и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):24-30. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

36. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. The Lancet. 2016;387(10035):2302-11. doi:10.1016/s0140- 6736(16)00741-8.

37. Berg D., Ruff C., Jarolim P. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.

38. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J.S. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. European Journal of Endocrinology. 2010;162(5):913–917. doi:10.1530/EJE-09-1066.

39. Dostalova I., Roubicek T., Bartlova M. et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. European Journal of Endocrinology. 2009;161(3):397–404. doi:10.1530/EJE-09-0417.

40. Carlsson A.C., Nowak C., Lind L. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach. Upsala Journal of Medical Sciences. 2020;125 (1):37–43. doi:10.1080/03009734.2019.1696430.

41. Viola J., Soehnlein O. Atherosclerosis–a matter of unresolved inflammation. Seminars in immunology. Academic Press. 2015; 27(3):184-193.

42. Jeremias I., Kupatt C., Martin-Villalba A. et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. Circulation. 2000;102:915–920. doi: 10.1161/01.cir.102.8.915.

43. Kurrelmeyer K.M., Michael L.H., Baumgarten G. et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97:5456 –5461. doi:10.1073/pnas.070036297.

44. Гуревич М. А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность-единство патогенеза и принципов лечения. Российский кардиологический журнал. 2005;6:91-95.

45. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. Front Immunol. 2020 May 19;11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951

46. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome. Circulation. 2012;126(21): e327-e332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656

47. Babalghith A.O., Al-kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. The potential role of growth differentiation factor 15 in COVID-19: a corollary subjective effect or not? Diagnostics. 2022;12(9):2051. doi:10.3390/diagnostics12092051

48. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. Endocrine. 2023; 81:419–431. doi.: 10.1007/s12020-023-03377-9

49. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. Frontiers in Medicine. 2021;8:110. doi:10.3389/fmed.2021.644295.

REFERENCES

1. Tsai V.W.W., Husaini Y., Sainsbury A. et al. The MIC-1/GDF15- GFRAL pathway in energy homeostasis: implications for obesity, cachexia, and other associated diseases. Cell Metabolism. 2018;28(3):353–368. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.018.

2. Wollert K.C., Kempf T., Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. Clinical Chemistry. 2017;63(1):140–151. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.

3. Lawton L.N., Bonaldo M.F., Jelenc P.C. et al.

Identification of a novel member of the TGF-beta superfamily highly expressed in human placenta. Gene. 1997;203 (1):17–26. doi:10.1016/s0378-1119(97)00485-x.

4. Fairlie W.D., Moore A.G., Bauskin A.R. et al. MIC-1 is a novel TGF-β superfamily cytokine associated with macrophage activation. Journal of Leukocyte Biology.1999;65(1):2–5. doi:10.1002/jlb.65.1.2.

5. Coll A.P., Chen M., Taskar P. et al. GDF15 Mediates the Effects of Metformin on Body Weight and Energy Balance. Nature. 2020;578(7795):444–8. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y

6. Du W., Piek A., Schouten E.M. et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. Theranostics. 2018;8(15):4155–4169. doi:10.7150/thno.26055.

7. Wang J., Tan G.J., Han L.N. et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. Journal of Geriatric Cardiology. 2017;14 (2):135–150. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.

8. Tuegel C., Katz R., Alam M. et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2018;72(4):519–528. doi:10.1053/j.ajkd.2018.03.025.

9. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational prospective. Journal of Diabetes Research. 2015;2015:490842. doi: 10.1155/2015/490842.

10. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial. Circulation. 2014;130(21):1847–1858. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.

11. Luan H.H., Wang A., Hilliard B.K. et al. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance. Cell. 2019;178(5):1231-1244. doi:10.1016/j.cell.2019.07.033.

12. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Шварев Е.Г. и др. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности. Астраханский медицинский журнал. 2022;17(1):14-22. doi:10.48612/agmu/2022.17.1.14.22.

13. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I. et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2017;135(22):e1054-e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490.

14. Unsicker K., Spittau B., Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2013;24 (4):373–384. doi:10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.

15. Derynck R., Zhang Y.E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. Nature. 2003;425(6958):577–584. doi:10.1038/nature02006.

16. Kempf T., Eden M., Strelau J. et al. The transforming growth factor-β superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circulation Research. 2006;98(3):351–360. doi: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48.

17. Bauskin A. R., Brown D. A., Junankar S. et al. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome. Cancer Research. 2005;65(6):2330–2336. doi: 10.1158/0008-5472.can-04-3827.

18. Ho F.M., Lin W.W., Chen B.C. et al. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway. Cellular Signalling. 2006;18(3):391–399. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.05.009.

19. Li J., Yang L., Qin W., Zhang G., Yuan J., Wang F. Adaptive induction of growth differentiation factor 15 attenuates endothelial cell apoptosis in response to high glucose stimulus. PLoS ONE. 2013;8(6). doi: 10.1371/journal.pone.0065549. e65549

20. Lok S. I., Winkens B., Goldschmeding R. et al. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy decreases rapidly after left ventricular assist device support. European Journal of Heart Failure. 2012;14(11):1249–1256. doi: 10.1093/eurjhf/hfs120.

21. Wang L., Wei X. Yang Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. Journal of the American Heart Association. 2019;8(17):e012826. doi:10.1161/JAHA.119.012826.

22. Rohatgi A., Patel P., Das S.R. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas heart study. Clinical Chemistry. 2012;58(1):172–182. doi:0.1373clinchem.2011.171926.

23. Brown D.A., Breit S.N., Buring J. et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. Lancet. 2002;359(9324):2159–2163. doi:10.1016/s0140-6736(02)09093-1.

24. Daniels L.B., Clopton P., Laughlin G.A. et al. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. Circulation. 2011;123(19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740.

25. Lind L., Wallentin L., Kempf T. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the prospective investigation of the vasculature in uppsala seniors (PIVUS) study. European Heart Journal. 2009;30 (19):2346–2353. doi:10.1093/eurheartj/ehp261.

26. Bonaterra G.A., Struck N., Zuegel S. et al. Characterization of atherosclerotic plaques in blood vessels with low oxygenated blood and blood pressure (Pulmonary trunk): role of growth differentiation factor-15 (GDF-15). BMC Cardiovascular Disorders. 2021;21(1):601. doi: 10.1186/s12872-021-02420-9.

27. Sabirzyanova A.A., Galyavich A.S., Baleeva L.V., Galeeva Z.M. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiia. 2020;60(11):42–48. (In Russ). doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251

28. Kempf T., Zarbock A., Widera C. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. Nature Medicine. 2011;17 (5):581–588. doi:10.1038/nm.2354.

29. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5155. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2022-5155

30. S¨okmen E., Uçar C., Sivri S. et al. Association between growth differentiation factor 15 and non-dipping circadian pattern in patients with newly diagnosed essential hypertension. Medical Principles and Practice. 2019;28 (6):566–572. doi:10.1159/000501096.

31. Lewis G. A., Rosala-Hallas A., Dodd S. Characteristics Associated With Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Pirfenidone. Journal of the American Heart Association. 2022;11(14):e024668. doi:10.1161/JAHA.121.024668

32. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006;113 (5):671–678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

33. Drapkina O.M., Palatkina L.O. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. Journal of Heart Failure. 2013;14(6):341-346. (In Russ)

34. Ueland T., Gullestad L., Kou L. et al. Growth differentiation factor 15 predicts poor prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction and anemia: results from RED-HF. Clinical Research in Cardiology. 2022;111(4):440-450. doi:10.1007/s00392-021-01944-6.

35. Krivosheeva E.N., Kropacheva E.S., Dobrovolsky A.B. et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):24-30.(In Russ) doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

36. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. The Lancet. 2016;387(10035):2302-11. doi:10.1016/s0140- 6736(16)00741-8.

37. Berg D., Ruff C., Jarolim P. et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.

38. Carstensen M., Herder C., Brunner E.J.S. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. European Journal of Endocrinology. 2010;162(5):913–917. doi:10.1530/EJE-09-1066.

39. Dostalova I., Roubicek T., Bartlova M. et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low calorie diet. European Journal of Endocrinology. 2009;161(3):397–404. doi:10.1530/EJE-09-0417.

40. Carlsson A.C., Nowak C., Lind L. et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach. Upsala Journal of Medical Sciences. 2020;125 (1):37–43. doi:10.1080/03009734.2019.1696430.

41. Viola J., Soehnlein O. Atherosclerosis–a matter of unresolved inflammation. Seminars in immunology. Academic Press. 2015; 27(3):184-193.

42. Jeremias I., Kupatt C., Martin-Villalba A. et al. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. Circulation. 2000;102:915–920. doi: 10.1161/01.cir.102.8.915.

43. Kurrelmeyer K.M., Michael L.H., Baumgarten G. et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97:5456 –5461. doi:10.1073/pnas.070036297.

44. Gurevich M.A. Arterial hypertension and chronic heart failure - common pathogenesis and treatment principles. Russian Journal of Cardiology. 2005;(6):91-95. (In Russ)

45. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. Front Immunol. 2020 May 19;11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951

46. Shimano M., Ouchi N., Walsh K. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome. Circulation. 2012;126(21): e327-e332. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.150656

47. Babalghith A.O., Al-kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I. et al. The potential role of growth differentiation factor 15 in COVID-19: a corollary subjective effect or not? Diagnostics. 2022;12(9):2051. doi:10.3390/diagnostics12092051

48. Iglesias P., Silvestre R.A., Díez J.J. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology. Endocrine. 2023; 81:419–431. doi.: 10.1007/s12020-023-03377-9

49. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. Frontiers in Medicine. 2021;8:110. doi:10.3389/fmed.2021.644295.

Для цитирования: *Ибрагимова Р.Э., Захарьян Е.А. Современный взгляд на роль фактора роста и дифференцировки 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3): 211-219. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-211-219*

To cite: *Ibragimova R.E., Zakharyan E.A. Current views on the role of growth differentiation factor 15 in the genesis, course and outcome of cardiovascular pathology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3): 211-219. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-211-219*

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 информация 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 регистрироваться 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 (учреждений), 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[1], С.Н. Шилов[2], И.В. Яковлева[2], А.А. Попова[2], Е.Н. Березикова[2],
Е.В. Гракова[1], А.В. Молоков[2], М.Н. Неупокоева[2], В.В. Кобец[3],
К.В. Копьева[1], О.В. Гармаева[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; [2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; [3]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 переработка ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (https://www.niikpssz.com/jour/about/editorialPolicies#custom-8).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравнении с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общеупотребительных сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала передовую статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод 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. Пре 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^2) или нижние (CHA_2DS_2-VASc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, –, х, /, =, ~) 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 °С отделяют от числа: 13 °С. 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 раздельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchyk 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., Филипцев 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-ekonomicheskiy 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_farmacevticheskaja_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_farmacevticheskaja_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Подписано в печать 21.09.2023 г. Дата выхода в свет: 25.09.2023 г. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 150 экз. Заказ № 45760. Цена свободная.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбараш)

Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40