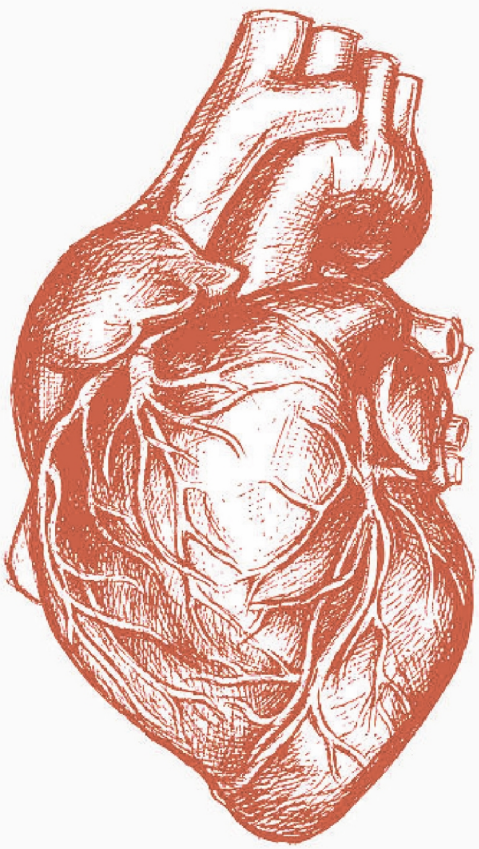
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIII • 1/2024

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
1/2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
академик РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (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)
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 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, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 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
1/2024

EDITOR-IN-CHIEF
RAS academician O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS
PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)
PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR
PhD V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)
PhD A. N. Sumin (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)
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 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, Academician Barbarash 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		
Д.А. Яхонтов, Ю.О. Останина, В.Л. Лукинов Особенности течения стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани	**6**	**D.A. Yakhontov, Yu.O. Ostanina, V.L. Lykinov** Features of the course of stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses depending on the epicardial fat thickness
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
О.А. Гуськова, Е.И. Ярославская, Б.Ю. Приленский, Т.И. Петелина Ассоциации качества жизни с психологическим состоянием, нарушениями сердечно-сосудистой системы и особенностями течения инфекционной пневмонии через 3 месяца после COVID-19	**16**	**O.A. Gus'kova, E.I. Yaroslavskaya, B.Yu. Prilenskij, T.I. Petelina** Associations between quality of life with psychological state, disorders of the cardiovascular system and peculiarities of infectious pneumonia 3 months after COVID-19
КАРДИОЛОГИЯ / ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА CARDIOLOGY / DIAGNOSTIC RADIOLOGY		
Ю.А. Станкевич, В.В. Попов, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ	**28**	**Yu.A. Stankevich, V.V. Popov, L.M. Vasilkiv, A.A. Tulupov** Dynamic assessment of cerebral perfusion blood flow in the early post-stroke period according to non-contrast MRI data
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
С.С. Бадалян, Н.М. Бабакулова, А.М. Исмаилбаев, С.Т. Энгиноев, М.Ш. Мавлютов, Н.С. Турдиева, М.А. Саидов, Ш.С. Садинов Среднеотдаленные эхокардиографические исходы протезирования аортального клапана аутологичным перикардом	**36**	**S.S. Badalyan, N.M. Babakulova, A.M. Ismailbaev, S.T. Enginoyev, M.Sh. Mavlyutov, N.S. Turdiyeva, M.A. Saidov, Sh.S. Sadinov** Mid-term echocardiographic outcomes of aortic valve replacement using autologous pericardium
Б.С. Суковатых, З.Н. Аптаров, М.Б. Суковатых, М.Ю. Гордов, А.Ю. Григорьян Эффективность биологического протеза в лечении травматических дефектов бедренных артерий	**46**	**B.S. Sukovatykh, Z.N. Aptarov, M.B. Sukovatykh, M.Yu. Gordov, A.Yu. Grigoryan** Effectiveness of a biological prosthesis in the treatment of traumatic femoral artery injuries
А.А. Фролов, И.Г. Починка, И.А. Фролов, К.В. Кузьмичев, Н.Д. Уланова, А.С. Мухин, Е.Г. Шарабрин, В.Н. Синютин Различные аспекты чрескожных коронарных вмешательств как предикторы смерти при инфаркте миокарда и коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow)	**54**	**A.A. Frolov, I.G. Pochinka1, I.A. Frolov, K.V. Kuzmichev, N.D. Ulanova, A.S. Mukhin, E.G. Sharabrin, V.N. Sinyutin** Various aspects of percutaneous coronary interventions as predictors of death in myocardial infarction and coronary microvascular obstruction (no-reflow)
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
И.А. Сойнов, К.А. Рзаева, А.В. Горбатых, А.В. Войтов, А.Н. Архипов, Н.Р. Ничай, Ю.Ю. Кулябин, С.Н. Манукян, А.В. Богачев-Прокофьев Физико-механические свойства кондуитов при формировании пути оттока в легочную артерию	**67**	**I.A. Soynov, K.A. Rzaeva, A.V. Gorbatykh, A.V. Voitov, A.V. Arkhipov, N.R. Nichay, Yu.Yu. Kulyabin, S.N. Manukyan, A.V. Bogachev-Prokophiev** Physical and mechanical properties of conduits during the formation of the outflow tract into the pulmonary artery
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
М.В. Гончаров, С.А. Максимов, С.А. Бернс, О.М. Драпкина Интегральная оценка региональных условий проживания для мониторинга состояния здоровья населения субъектов Российской Федерации	**77**	**M.V. Goncharov, S.A. Maksimov, S.A. Berns, O.M. Drapkina** Development of an integrated assessment framework for assessing regional quality of life for monitoring the health status of the population of the subjects of the Russian Federation
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании	**88**	**O.A. Rubanenko, A.O. Rubanenko** Omega-3 polyunsaturated fatty acids administration in prevention of postoperative atrial fibrillation during coronary artery bypass graft surgery
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
Г.А. Игнатенко Механизмы вазо- и кардиопротекции при гипокситерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца	**98**	**G.A. Ignatenko** Mechanisms of vasoprotection and cardioprotection in hypoxytherapy of arterial hypertension and coronary artery disease
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, Т.Г. Рогова, А.В. Балуцкая, Ю.И. Карманова, К.И. Габдрафикова, С.О. Кузьмин, Д.В. Хованский Симультанное выполнение коронарного шунтирования и эзофагэктомии пациентам с опухолью пищевода	**109**	**R.N. Komarov, M.I. Tkachev, T.G. Rogova, A.V. Baluczkaya, Yu.I. Karmanova, K.I. Gabdrafikova, S.O. Kuz'min, D.V. Hovanskij** Simultaneous coronary bypass and esophagectomy in patients with esophageal tumor

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		CASE STUDY
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
З.З. Халимов, С.Е. Мамчур, И.Н. Мамчур, Н.С. Бохан, К.А. Козырин, А.В. Иванова Торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия как альтернатива эндоваскулярной окклюзии	**116**	**Z.Z. Khalimov, S.E. Mamchur, I.N. Mamchur, N.S. Bokhan, K.A. Kozyrin, A.V. Ivanova** Thoracoscopic left atrial appendage amputation can be an alternative to endovascular occlusion
МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ		**EXPERT OPINION**
О.Л. Барбараш, А.А. Гарганеева, Н.Г. Гоголашвили, В.В. Кашталап, О.Н. Миллер, В.А. Невзорова, М.М. Петрова, К.В. Протасов, Г.А. Чумакова, О.В. Цыганкова, А.В. Яковлев Резолюция Совета экспертов «Выбор антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна»	**122**	**O.L. Barbarash, A.A. Garganeeva, N.G. Gogolashvili, V.V. Kashtalap, O.N. Miller, V.A. Nevzorova, M.M. Petrova, K.V. Protasov, G.A. Chumakova, O.V. Cygankova, A.V. Yakovlev** Resolution of the Council of Experts “The choice of antihypertensive therapy in patients with hypertension and obstructive sleep apnea syndrome”
ОНЛАЙН		**ONLINE**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		**ORIGINAL STUDIES**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Ю.Д. Медведева, С.В. Иванов, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш Амбулаторное наблюдение пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: перспективные пути улучшения результатов	**129**	**A.N. Sumin, A.V. Shcheglova, Yu.D. Medvedeva, S.V. Ivanov, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash** Outpatient follow-up of patients with atherosclerosis of lower extremities: promising ways to improve results
А.А. Румянцева, В.А. Каменева Нарушение слухоречевой памяти у младших школьников с врожденными пороками сердца	**138**	**A.A. Rumiantseva, V.A. Kameneva** Auditory and verbal memory disorder in young schoolchildren with congenital heart defects
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
В.В. Лаптев, Н.А. Кочергин Применение технологии Object detection в задаче обнаружения ключевых точек аортографии	**144**	**V.V. Laptev, N.A. Kochergin** Application of Object detection technology in aortography keypoint tracking
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, А.Ю. Колесников, И.В. Ганюков Транскатетерная имплантация аортального клапана: от идеи до внедрения	**152**	**V.I. Ganyukov, R.S. Tarasov, A.Yu. Kolesnikov, I.V. Ganyukov** Transcatheter aortic valve implantation: from idea to implementation
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Г.В. Артамонова, Е.Д. Баздырев, С.А. Макаров Научное обоснование и разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения в условиях промышленного региона. Итоги 2010–2023 гг.	**165**	**G.V. Artamonova, E.D. Bazdyrev, S.A. Makarov** Development and substantiation of promising models of medical care for diseases of circulatory system in industrial region. 2010–2023 results
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY		
Д.А. Танянский Роль адипонектина в атерогенезе: фундаментальные аспекты и перспективы трансляции в клиническую практику	**179**	**D.A. Tanyanskiy** Role of adiponectin in atherogenesis: fundamental aspects and the prospects of transfer into clinical practice
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ		**HISTORICAL ASPECT**
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / TRANSPLANTOLOGY		
Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Понасенко, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития	**196**	**Yu.A. Kudryavtseva, E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, L.V. Antonova, E.A. Senokosova, A.V. Ponasenko, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash** Biological prostheses for cardiovascular surgery – a half-century history and development prospects

Подписано в печать 28.03.2024. Дата выхода в свет: 08.04.2024. Формат 62 х 94/8.
Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 150 экз. Заказ № 244. Цена свободная.
Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш)
Адрес типографии ИП Завгородний Евгений Анатольевич:
634057, Томская обл., г. Томск, ул. 79 Гвардейской Дивизии, д. 20, кв. 52

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!



Главный редактор академик РАН О.Л. Барбараш

Первый номер журнала в 2024 г. посвящен не только актуальным проблемам кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, но и вопросам патофизиологии и организации здравоохранения.

Тема COVID-19 представлена в статье тюменских коллег, показавших ассоциацию качества жизни с психологическим состоянием, нарушениями сердечно-сосудистой системы и тяжестью пневмонии через 3 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции. Установлено, что выраженная тяжесть пневмонии и наличие сердечно-сосудистых заболеваний оказывают негативное влияние на физический аспект качества жизни.

Сразу несколько работ ведущих ученых НИИ КПССЗ приурочено к 300-летнему юбилею РАН: авторы сосредоточились на результатах основных научных направлений института последних лет. А.Н. Сумин и соавт. представили перспективные пути улучшения результатов амбулаторного наблюдения пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. В.И. Ганюков и коллеги осветили основные клинические и технические принципы транскатетерной замены аортального клапана, а также перспективы развития данной технологии. Коллективом авторов во главе с Ю.А. Кудрявцевой описаны итоги создания биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, разработка и клиническая апробация которых на протяжении более 50 лет велась под руководством академика РАН Леонида Семеновича Барбараша в Кузбасском кардиологическом центре. Уникальность разработок обусловлена применением нового консерванта биоткани – диглицидилового эфира этиленгликоля, а также комплексным подходом, включающим разработку и производство изделий, изучение отдаленных результатов имплантации, причин дисфункции протезов и генетических аспектов применения биопротезов у пациентов.

Часть работ номера включает проблемы на стыке кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В статье Д.А. Яхонтова и соавт. (Новосибирск) показано, что пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца, пограничными стенозами коронарных артерий и увеличенной толщиной эпикардиальной жировой ткани характеризуются более молодым возрастом развития сердечно-сосудистых заболеваний и более высокими показателями провоспалительных маркеров при одинаковой частоте ожирения, сахарного диабета 2-го типа, функционального класса стенокардии и уровня аполипопротеина В в сравнении с лицами без увеличенной толщины эпикардиальной жировой ткани. В обзоре самарских ученых (О.А. Рубаненко и соавт.) рассмотрено применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования. В обзоре А.А. Румянцевой и В.А. Каменевой (Кемерово) оценена возможность новой постановки вопроса о когнитивных нарушениях пациентов с врожденными пороками сердца. Выдвинуты обобщенные утверждения о том, что когнитивные и поведенческие навыки у детей с врожденными пороками сердца встречаются часто, но степень их выраженности и траектория развития зависят от подтипа патологии.

В работе Ю.А. Станкевич и коллег (Новосибирск) представлена динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ. Полученные данные о динамике перфузии, верифицированные результатами когнитивных тестов, открывают перспективу комплексного изучения инсульта как сложного заболевания головного мозга с возможностью прогностической оценки реабилитации. Разработка интегральной оценки региональных условий проживания для мониторинга состояния здоровья населения субъектов Российской Федерации освещена в статье, написанной под руководством М.В. Гончарова (Москва). Данная оценка включала четыре индекса: социально-географический, демографический, экономический и производственно-экологический. В работе подтверждена значимость влияния региональных условий проживания на состояние здоровья населения.

Патофизиологическим проблемам посвящена статья И.А. Сойнова и коллег (Новосибирск), в которой впервые оценены упруго-эластические свойства разного типа кондуитов в отдаленном периоде с использованием трансторакальной ЭхоКГ. Такая оценка эластических свойств позволит прогнозировать дегенеративные изменения кондуита и выбрать оптимальный протез. В обзоре Г.А. Игнатенко (Донецк) изложено современное представление об основных звеньях функциональной системы регуляции кровообращения и их реакции на экзогенную гипоксию, а также описаны и систематизированы представленные в литературе данные о возможных молекулярных механизмах вазо- и кардиопротекции, вовлеченных в ответ на гипокситерапию у лиц с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Д.А. Танянский (Санкт-Петербург) проанализировал литературные данные о физиологической роли адипонектина и механизмах его участия в атерогенезе, а также перспективы трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Обширно в номере освещены вопросы сердечно-сосудистой хирургии. Коллективом авторов во главе с С.С. Бадаляном представлены среднеотдаленные эхокардиографические исходы протезирования аортального клапана аутологичным перикардом. Различные аспекты чрескожных коронарных вмешательств как предикторы смерти при инфаркте миокарда и коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) рассмотрены А.А. Фроловым и коллегами (Нижний Новгород). Результаты и эффективность применения биологического протеза в лечении травматических дефектов бедренных артерий описаны в работе Б.С. Суковатых и соавт. (Курск, Самарканд). Применению технологии object detection в задаче обнаружения ключевых точек аортографии посвящена статья В.В. Лаптева и Н.А. Кочергина (Кемерово). В статье Р.Н. Комарова и соавт. (Москва) обобщен мировой опыт одномоментного выполнения коронарного шунтирования и эзофагэктомии. З.З. Халимов и коллеги (Кемерово) представили клинический случай, в котором показано, что торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия может быть альтернативой его эндоваскулярной окклюзии.

Уважаемые коллеги, надеюсь, представленные в номере статьи вызовут интерес у врачей и исследователей различных специальностей, а также окажутся полезными широкому кругу читателей.

УДК 616.127-005.4:616.132.2-007.271]-056.527+616.153
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-6-15

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Д.А. Яхонтов[1], Ю.О. Останина[1], В.Л. Лукинов[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, просп. Академика Лаврентьева, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Больные стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и увеличенной толщиной эпикардиальной жировой ткани характеризуются более молодым возрастом развития сердечно-сосудистых заболеваний и более высокими показателями провоспалительных маркеров при одинаковых частоте ожирения и сахарного диабета 2-го типа, функциональном классе стенокардии и уровне аполипопротеина В в сравнении с пациентами без увеличенной толщины эпикардиальной жировой ткани.

Цель	Изучить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) с пограничными стенозами коронарных артерий (КА) в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).
Материалы и методы	В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС 1–3-го функционального класса с пограничными (50–70%) стенозами КА. Первую группу составили больные с повышенной тЭЖТ – 57 (28,4%) человек, во вторую вошли лица без увеличения тЭЖТ – 144 (71,6%). Оценены биохимический анализ крови, маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный пептид, интерлейкины 1, 6, 8, 10, фактор некроза опухоли-альфа, цистатин С, матричная металлопротеиназа 9), уровень концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида. Методом ультразвукового исследования сердца определена тЭЖТ. Всем пациентам проводили коронароангиографию.
Результаты	Средняя толщина ЭЖТ в 1-й группе составила 6,00 [5,00; 6,50] мм, во 2-й группе – 3,00 [2,30; 4,00] мм ($p < 0,001$). У больных 1-й группы в более молодом возрасте дебютировали артериальная гипертензия ($p < 0,001$), ИБС в целом ($p < 0,001$) и инфаркт миокарда в частности ($p = 0,003$). В обеих группах значимо не различались частота ожирения, сахарного диабета 2-го типа, функциональный класс стенокардии, а также частота приема представителей всех четырех основных групп препаратов. Отмечено повышение уровня концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p = 0,002$) и высокочувствительного С-реактивного пептида ($p = 0,027$) у больных с повышенной тЭЖТ. Также больные 1-й группы характеризовались более высоким уровнем аполипопротеина А1 ($p = 0,023$) и более низким отношением аполипопротеина В/А1 ($p = 0,019$). Уровни провоспалительных цитокинов по группам не различались, а уровень противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 ($p = 0,005$) и частота его повышения ($p < 0,001$) были ниже у пациентов 1-й группы. Повышенный уровень цистатина С ($p < 0,001$) и увеличение частоты его повышения ($p < 0,001$) наблюдались чаще в группе больных с повышенной тЭЖТ.
Заключение	Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ характеризуются более низким возрастом развития сердечно-сосудистых заболеваний и более высокими показателями провоспалительных

Для корреспонденции: *Юлия Олеговна Останина, julia679@yandex.ru; адрес: Красный просп., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091*

Corresponding author: *Yuliya O. Ostanina, Julia679@yandex.ru; address: 52, Krasniy Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091*

маркеров по сравнению с пациентами с нормальной толщиной ЭЖТ, при одинаковых частоте ожирения, сахарного диабета, функциональном классе стенокардии и уровне аполипопротеина В.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Пограничные стенозы коронарных артерий • Эпикардиальная жировая ткань • Системное воспаление

Поступила в редакцию: *10.01.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.02.2024;* ***принята к печати:*** *04.03.2024*

FEATURES OF THE COURSE OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH BORDERLINE CORONARY ARTERY STENOSES DEPENDING ON THE EPICARDIAL FAT THICKNESS

D.A. Yakhontov[1], Yu.O. Ostanina[1], V.L. Lykinov[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 52, Krasniy Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091; [2] Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 6, Akademika Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• Patients with stable coronary artery disease, borderline coronary artery stenoses (BCAS) and increased thickness of epicardial adipose tissue (EAT) are characterized by development of cardiovascular diseases (CVD) at a younger age and higher levels of proinflammatory markers compared to patients without increased thickness of EAT (in case of comparable obesity class, diabetes type, angina grade and apolipoprotein B levels).

Aim To study the features of the course of stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses (BCAS) depending on the epicardial fat thickness.

Methods 201 patients with stable angina of 1–3 grade with BCAS (50–70%) were included in the study. The 1st group consisted of 57 (28,4%) patients with high EAT levels, the 2nd group consisted of 144 (71,6%) patients without normal EAT levels. The results of biochemical blood tests and systemic inflammation markers (high-sensitivity C-reactive protein, IL 1, 6, 8, 10, TNF-a, cystatin C, MMP-9, NTproBNP) concentration were evaluated. The epicardial fat thickness was determined by echocardiography. All patients underwent coronary angiography.

Results The general EAT thickness was at 6.00 [5.00; 6.50] mm in the 1st group and at 3.00 [2.30; 4.00] mm in the 2nd group ($p < 0.001$). Hypertension ($p < 0.001$), CAD ($p < 0.001$), and myocardial infarction in particular ($p = 0.003$) were detected at a younger age in the 1st group. There were no significant differences in terms of prevalence of obesity, diabetes mellitus, angina grade and type of prescribed medication. Patients in the 1st group showed higher levels of NTproBNP ($p = 0.002$) and hsCRP ($p = 0.027$). Moreover, patients in the 1st group had a higher Apo-A1 levels ($p = 0.023$) and a lower Apo B/Apo-A1 ratio ($p = 0.019$). Proinflammatory cytokine levels were comparable, however anti-inflammatory cytokine IL-10 levels ($p = 0.005$) and the frequency of elevated IL-10 levels ($p < 0.001$) were lower in the 1st group. Higher cystatin C levels and the frequency of elevated cystatin C levels ($p < 0.001$) were observed more often in patients with high EAT levels.

Conclusion Patients with stable CAD, borderline coronary artery stenoses and high EAT levels can be characterized by cardiovascular diseases detected at a younger age and higher levels of proinflammatory markers compared with patients with normal EAT levels in case of comparable obesity class, diabetes mellitus, angina grade, and Apo B levels.

Keywords Coronary artery disease • Borderline coronary artery stenoses • Epicardial adipose tissue • Systemic inflammation

Received: *10.01.2024;* ***received in revised form:*** *16.02.2024;* ***accepted:*** *04.03.2024*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коронарная артерия
КАГ – коронарография
ММП-9 – матричная металлопротеиназа 9
тЭЖТ – толщина ЭЖТ
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань
NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника натрийуретического пептида

Введение

Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) – истинная висцеральная жировая ткань сердца, которая в норме составляет 20% сердечной массы. Однако увеличение ЭЖТ запускает патологические механизмы, которые связаны с вазо- или паракринной секрецией провоспалительных адипокинов и свободных жирных кислот, чему способствует отсутствие фасций, разделяющих ЭЖТ и миокард [1].

Жировая ткань секретирует множество провоспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) и интерлейкины (ИЛ). Воспаление приводит к изменениям висцеральной жировой ткани, включая активированный липолиз, высвобождение свободных жирных кислот, гипоксию, окислительный стресс и апоптоз адипоцитов [1]. Жировая экспрессия ФНО-альфа напрямую связана с развитием инсулинорезистентности при ожирении. Толщина ЭЖТ (тЭЖТ) увеличивается при сахарном диабете 2-го типа независимо от индекса массы тела. Эпикардиальный жир обладает большей способностью поглощать и высвобождать свободные жирные кислоты по сравнению с другими висцеральными жировыми депо, а также имеет более низкую скорость утилизации глюкозы [2–5]. Кроме того, тЭЖТ ассоциируется с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и с уязвимыми компонентами бляшек, которые могут способствовать развитию острого коронарного синдрома [6–8]. Особый интерес представляет изучение частоты увеличения тЭЖТ во взаимосвязи с концентрацией маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий (КА), поскольку отсутствие гемодинамически значимого поражения КА часто ставит врача в сложную ситуацию выбора тактики ведения в связи с несовпадением тяжести клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда и результатов коронароангиографии.

Цель исследования – изучить особенности течения стабильной ИБС с пограничными стенозами КА в зависимости от тЭЖТ.

Материалы и методы

В исследовании участвовал 201 больной стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Исследование проведено в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2020 по 2023 г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020). Критерии включения: больные стабильной ИБС 1–3-го функционального класса молодого и среднего возраста (по классификации ВОЗ до 60 лет) с пограничными (50–70%) стенозами КА [9], наличие подписанного добровольного информированного согласия. Критерии исключения: инфаркт миокарда и острый коронарный синдром давностью менее 6 мес., гемодинамически значимые (> 70%) стенозы КА по данным коронарографии (КАГ), оперативное вмешательство на КА, онкологические заболевания в активной форме, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия.

Пациенты были разделены на два группы в зависимости от тЭЖТ. Первую группу составили больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ – 57 (28,4%) человек, вторую – 144 (71,6%) человека без увеличения тЭЖТ.

Биохимический анализа крови проведен при помощи стандартных методик. Концентрацию аполипопротеина В и А1 определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия). Ориентиром уровня аполипопротеина А1 были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для иммуноферментного анализа (ИФА) (112–222 мг/дл для женщин, 101–172 мг/дл для мужчин), для аполипопротеина В нормативным служило его целевое значение, характерное для пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска, – 65 мг/дл. [10]. Отношение аполипопротеина В/А1 считалось повышенным при > 0,9 у мужчин и > 0,8 у женщин [11, 12].

Забор крови на ИФА для определения С-реактивного белка, цитокинов, цистатина С и матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) производили натощак. В пробирку без антикоагулянта забирали 5 мл венозной крови. Пробирку не более чем через час доставляли в лабораторию. Хранение осуществляли не более двух недель в обычной морозильной камере при температуре –20 °С, далее с хла-

дагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (–70 °C) в АО «Вектор-Бест».

Высокочувствительный С-реактивный пептид определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica, США). Референсные значения – 0–5 мг/л. Концентрации ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем АО «Вектор Бест». Для оценки уровня воспалительных биомаркеров ориентиром были данные клинической проверки уровней, соответствующих ИЛ крови, взятых у здоровых лиц

юго-восточного региона Западной Сибири в возрасте от 20 до 50 лет и представленные в инструкциях к наборам для ИФА. Средний уровень ИЛ-1β составил 1,6 пг/мл, ИЛ-6 – 2 пг/мл, ИЛ-8 – 2 пг/мл, ИЛ-10-5 пг/мл, ФНО-альфа – 6 пг/мл. Значения выше средней величины считали повышенными. Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови методом ИФА также с помощью тест-систем АО «Вектор-Бест». Ориентиром были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для ИФА (0,5–1,6 мкг/л).

Для количественного определения уровня ММП-9 использовали тест-систему Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (SEA553Hu; Cloud-Clone Corp., США). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Применяли микропланшет, покрытый специфическими моноклональными антителами к ММП-9. В ходе реакции в лунки планшета добавляли стандарты и образцы, и ММП-9, присутствующая в пробах, связывалась с иммобилизованными антителами. После промывки все несвязавшиеся компоненты удаляли и в ячейки добавляли конъюгат поликлональных антител к ММП-9 с ферментом. После второй промывки и удаления несвязавшегося конъюгата фермент-антитела добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность развития окраски была прямо пропорциональна концентрации общей ММП-9 (про- и активной ММП-9), связавшейся на первом этапе. Цветная реакция останавливалась стоп-реагентом, интенсивность окраски измеряли на планшетном фотометре. Для оценки уровня деструктивной ММП-9 использовали ожидаемые значения сывороточной ММП-9, представленные в инструкции к набору, – 436 [169; 705] нг/мл.

Определение N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнено с использованием набора реагентов NT-proBNP-ИФА-Бест (АО «Вектор-Бест, Россия). Нормальным значением NT-proBNP считали показатель менее 125 пг/мл.

С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ определена линейная тЭЖТ с помощью ЭхоКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции только по длинной оси левого желудочка [13, 14]. Измерение тЭЖТ за правым желудочком проведено по двум причинам: 1) в этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [15]; 2) парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за правым желудочком с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае.

Эпикардиальная жировая ткань определялась как Эхо-негативное пространство между свободной стенкой миокарда правого желудочка и висцеральным листком перикарда, ее толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы в трех последовательных сердечных сокращениях (фиксировалось среднее значение с округлением до целых чисел). Колебания тЭЖТ после повторных измерений составили 0,5 ± 0,2 мм, что указывает на высокую воспроизводимость используемой методики. В каждом случае измерение проводилось по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир. На основании имеющихся результатов исследований в качестве критерия эпикардиального (висцерального) ожирения использованы следующие значения тЭЖТ: ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет [16].

Всем пациентам выполняли КАГ на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). В большинстве случаев был использован трансрадиальный доступ, при технических трудностях – трансфеморальный. Пункции артерии проводились под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6–7 Fr. Для катетеризации левой коронарной артерии был применен стандартный катетер Judkinsleft (JL 4.0), для катетеризации правой коронарной артерии – Judkinsright (JL 4.0). При аномальном расположении КА альтернативой являлись катетеры Amplats. На одну съемку вводили от пяти до восьми миллилитров контрастного вещества. С целью визуализации всех сегментов левой КА проводили не менее шести проекций, для ПКА – не менее трех.

Статистический анализ

Все статистические расчеты проведены в программе RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия). Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы и первого, третьего квартилей (Me [Q1; Q3]) для непрерывных данных; в виде количества событий и частоты для бинарных данных с вычис-

лением границ доверительного интервала по формуле Уилсона (95% доверительный интервал, 95% ДИ). Непрерывные показатели проверены на нормальность критерием Шапиро – Уилка и на гомоскедастичность F-критерием Фишера, в итоге для проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений непрерывных показателей в сравниваемых группах использовался непараметрический U критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных показателей применялся точный критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

В первую группу вошли 19 пациентов в возрасте 33–45 лет с тЭЖТ ≥ 5 мм, 27 пациентов 46–55 лет с тЭЖТ ≥ 6 мм и 11 пациентов 56–60 лет с тЭЖТ ≥ 7 мм. В первой группе средняя толщина ЭЖТ составила 6,00 [5,00; 6,50] мм, во второй – 3,00 [2,30; 4,00] мм; $p < 0,001$. По частоте ожирения, сахарному диабету 2-го типа, функциональному классу стенокардии напряжения и частоте инфаркта миокарда группы не различались. Однако в группе ИБС с пограничными стенозами КА и повышенной тЭЖТ средний возраст больных был ниже, чем в группе с нормальными значениями тЭЖТ ($p < 0,001$). Кроме того, возраст манифестации артериальной гипертензии ($p < 0,001$), ИБС ($p < 0,001$) и развития инфаркта миокарда ($p = 0,003$) также был ниже у пациентов с повышенной тЭЖТ (табл. 1).

По частоте приема четырех основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации, больные сравниваемых групп не различались (табл. 2).

При оценке биохимических показателей крови обнаружено более частое повышение уровня NTproBNP ($p = 0,002$) у больных стабильной ИБС с повышенной тЭЖТ по сравнению с лицами без повышения тЭЖТ. У них же значения аполипопротеина А1 были выше, а отношение аполипопротеина В/А1 ниже на фоне одинаково высоких показателей аполипопротеина В (табл. 3).

Показатель высокочувствительного С-реактивного пептида как маркера системного воспаления был выше ($p = 0,027$) в группе больных с повышенной тЭЖТ. Уровни провоспалительных цитокинов по группам не различались, тогда как уровень противовоспалительного ИЛ-10 ($p = 0,005$) и частота его повышения ($p < 0,001$) были ниже у пациентов первой группы. Повышенный уровень цистатина С ($p < 0,001$) и увеличение частоты его повышения ($p < 0,001$) чаще наблюдались в группе больных стабильной ИБС с повышенной тЭЖТ (табл. 4).

Обсуждение

Более ранний возраст развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной

Таблица 1. Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий
Table 1. Clinical characteristics of patients with stable coronary artery disease and borderline coronary artery stenoses

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1, n = 57	2-я группа / Group 2, n = 144	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	50,00 [46,00; 60,00]	61,00 [57,00; 65,00]	< 0,001*
Мужчины / Men, n (%) [95% ДИ / CI]	44 (77,2) [64,8; 86,2]	94 (65,3) [56,9; 2,4]	0,129
ИМТ / BMI, Me [Q1; Q3]	30,50 [27,01; 33,31]	30,10 [26,86; 34,15]	0,685
Ожирение / Obesity, n (%) [95% ДИ / CI]	30 (52,6) [39,9; 65,0]	75 (52,1) [43,6; 59,8]	> 0,999
Наличие АГ / АН, n (%) [95% ДИ / CI]	54 (94,7) [85,6; 98,2]	139 (96,5) [92,1; 98,5]	0,691
Возраст манифестации АГ / Age of detection of AH, лет / years, Me [Q1; Q3]	40,00 [35,00; 43,00]	51,00 [48,00; 56,00]	< 0,001*
Возраст манифестации ИБС / Age of detection of CAD, лет / years, Me [Q1; Q3]	46,00 [43,00; 55,00]	58,00 [53,50; 62,00]	< 0,001*
ПИКС / PICS, n (%) [95% ДИ / CI]	14 (24,6) [15,2; 37,1]	27 (18,8) [12,7; 25,3]	0,331
Возраст развития инфаркта миокарда / Age of development of myocardial infarction, лет / years, Me [Q1; Q3]	42,50 [40,75; 47,50]	59,50 [53,75; 63,00]	0,003*
Наследственность по ССЗ / Heredity for CVD, n (%) [95% ДИ / CI]	44 (77,2) [64,2; 85,9]	97 (67,4) [59,8; 74,9]	0,232
Курение / Smoking, n (%) [95% ДИ / CI]	20 (35,1) [24,5; 48,8]	36 (25,0) [18,8; 32,9]	0,161
ОНМК в анамнезе / Stroke in anamnesis, n (%) [95% ДИ / CI]	1 (1,8) [0,3; 9,4]	9 (6,3) [3,3; 11,5]	0,288
СД 2-го типа / Type 2 DM, n (%) [95% ДИ / CI]	18 (31,6) [21,0; 44,5]	33 (23,1) [16,9; 30,6]	0,215

Примечание: ** статистически значимая достоверность; АГ – артериальная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*
Note: ** statistically significant reliability; AH – arterial hypertension; BMI – body mass index; CAD – coronary artery disease; CI – confidence interval; CVD – cardiovascular diseases; DM – diabetes mellitus; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

гипертензии и ИБС у пациентов с повышенной тЭЖТ, может свидетельствовать о наличии синдрома раннего сосудистого старения. Хотя данные о синдроме раннего сосудистого старения и тЭЖТ в литературе ограничены, хорошо известна ключевая роль воспаления в развитии ригидности сосудов, а следовательно, в формировании патологических состояний, связанных с повышенной сосудистой жесткостью [17]. Известна и подтверждена связь между воспалением и атеросклерозом. Эпикардиальная жировая ткань активно продуцирует провоспалительные агенты и тем самым потенцирует более быстрое и, вероятно, раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. Оценка уровня высокочувствительного С-реактивного пептида является самым доступным и показательным критерием системного воспаления. Данные о повышении уровня высокочувствительного

Таблица 2. Медикаментозная терапия больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий на амбулаторном этапе
Table 2. Medication therapy of patients with stable coronary artery disease and borderline coronary artery stenoses at the outpatient stage

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1, n = 57	2-я группа / Group 2, n = 144	p
Прием препаратов четырех основных групп в течение года перед госпитализацией / Taking drugs of four main groups for a year before hospitalization, n (%) [95% ДИ / CI]	40 (70,2) [57,3; 80,5]	95 (65,9) [57,6; 73,0]	0,619
иАПФ/БРА / ACE inhibitors/ ARBs, n (%) [95% ДИ / CI]	38 (66,7) [53,7; 77,5]	103 (71,5) [63,4; 78,1]	0,608
Бета-адреноблокаторы / Beta blockers, n (%) [95% ДИ / CI]	38 (66,7) [53,7; 77,5]	82 (56,9) [48,5; 64,5]	0,206
Дезагреганты / Disaggregants, n (%) [95% ДИ / CI]	43 (75,4) [62,9; 84,8]	88 (61,1) [52,7; 68,5]	0,070
Статины / Statins, n (%) [95% ДИ / CI]	31 (54,4) [41,6; 66,6]	72 (50,0) [42,3; 58,4]	0,641

Примечание: *БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; ДИ – доверительный интервал; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*
Note: *ACE inhibitors – angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ARBs – angiotensin receptor blockers; CI – confidence interval.*

Таблица 3. Данные биохимического исследования крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий
Table 3. Biochemical blood test results of patients with stable coronary artery disease and borderline coronary artery stenoses

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1, n = 57	2-я группа / Group 2, n = 144	p
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/L, Me [Q1; Q3]	6,02 [5,34; 7,60]	5,72 [5,22; 6,44]	0,070
Нарушение гликемии натощак / Impaired fasting glycaemia, n (%) [95% ДИ / CI]	25 (43,9) [31,8; 56,7]	53 (36,8) [28,9; 44,5]	0,338
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L, Me [Q1; Q3]	381,70 [310,00; 440,00]	345,00 [306,77; 412,55]	0,293
Повышение мочевой кислоты / Hyperuricemia, n, % [95% ДИ / CI]	18 (31,6) [22,7; 47,4]	36 (25,0) [20,7; 35,9]	0,475
NTproBNP, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	435,10 [296,57; 532,95]	360,77 [156,30; 550,10]	0,158
Повышение NTproBNP / Elevated NTproBNP, n, % [95% ДИ / CI]	50 (87,7) [73,4; 95,3]	86 (59,7) [46,8; 69,0]	0,002*
ОХС / Total cholesterol, ммоль/л / mmol/L, Me [Q1; Q3]	4,90 [4,08; 6,39]	5,10 [4,08; 5,75]	0,596
Повышение ОХС / Increase in total cholesterol, n, % [95% ДИ / CI]	42 (73,7) [61,0; 83,4]	106 (73,6) [65,6; 80,0]	> 0,999
ЛПВП / HDL, ммоль/л / mmol/L, Me [Q1; Q3]	1,41 [1,13; 1,73]	1,34 [1,13; 1,52]	0,216
Снижение ЛПВП / Decrease in HDL, n, % [95% ДИ / CI]	11 (19,3) [11,1; 31,3]	22 (15,3) [10,4; 22,2]	0,530
ЛПНП / LDL, ммоль/л / mmol/L, Me [Q1; Q3]	3,01 [2,21; 4,33]	3,07 [2,30; 3,84]	0,581
Повышение ЛПНП / Elevated LDL, n, % [95% ДИ / CI]	47 (82,5) [70,6; 90,2]	130 (90,3) [84,2; 94,1]	0,150
ТГ / TG, ммоль/л / mmol/L, Me [Q1; Q3]	1,63 [1,17; 2,21]	1,43 [1,19; 1,96]	0,605
Повышение ТГ / Elevated TG, n, % [95% ДИ / CI]	24, 42,1% [30,2; 55,0]	52, 36,1% [28,9; 44,5]	0,519
АПО А1 / Apo-A1, мг/дл / mg/dl, Me [Q1; Q3]	139,50 [122,20; 164,90]	124,30 [109,55; 145,55]	0,023*
АПО В / Apo B, мг/дл / mg/dl, Me [Q1; Q3]	73,10 [62,20; 85,30]	74,10 [63,90; 87,20]	0,515
АПО В/АПОА1 / Apo B/Apo-A1, Me [Q1; Q3]	0,51 [0,41; 0,62]	0,56 [0,48; 0,65]	0,019*

Примечание: ** статистически значимая достоверность; АПО – аполипопротеин; ДИ – доверительный интервал; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; NTproBNP – мозговой натрийуретический пептид.*
Note: ** statistically significant reliability; Apo – apolipoprotein; CI – confidence interval; HDL – high density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; NTproBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; TG – triglycerides.*

С-реактивного пептида как маркера системного воспаления при повышенной тЭЖТ встречаются в ряде работ, что указывает на увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [17–19]. Кроме того, описана связь повышения уровня провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1 и ФНО-альфа [1, 7, 8, 18], с увеличением тЭЖТ. В то же время по результатам нашего исследования не подтвержден рост уровня провоспалительных интерлейкинов, но, с другой стороны, выявлено снижение уровня и частоты повышения противовоспалительного ИЛ-10. Помимо защиты сердца путем мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников ИЛ-10 осуществляет кардиопротекцию, минимизируя мобилизацию клеток-предшественников фибробластов и тем самым уменьшая гипертрофию и отложение коллагена в миокарде левого желудочка [20]. Снижение уровня ИЛ-10 может косвенно указывать на преобладание провоспалительных эффектов и повышение рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в группе больных ИБС с пограничными стенозами КА и повышенной тЭЖТ. Несмотря на отсутствие отличий между группами по показателям липопротеина низкой и высокой плотности, уровень аполипопротеина А1 был выше в группе больных ИБС с увеличенной тЭЖТ. Данный параметр отражает антиатерогенную активность липопротеинов. Более высокий уровень аполипопротеина А1 можно рассматривать как вероятный компенсаторный механизм в ответ на активацию провоспалительных факторов. Однако данное предположение, безусловно, требует дальнейшего изучения. Соотношение атерогенных частиц аполипопротеина В и антиатерогенных аполипопротеина А1 – это маркер дислипидемии и риска развития сердечно-сосудистых нарушений, однако в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2022 г. данный параметр не рекомендован для использования оценки сердечно-сосудистого риска [10]. В нашем случае средний показатель отношения аполипопротеина В/А1 был выше в группе больных ИБС с пограничными стенозами КА, однако не достигал диагностически значимого уровня, повышающего риск сердечно-сосудистых осложнений (> 0,9 у мужчин и > 0,8 у женщин) [11, 12].

Частое повышение NTproBNP у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с повышенной тЭЖТ также представляет значительный интерес. С одной стороны, это можно объяснить влиянием провоспалительных стимулов на его секрецию [21], а с другой – прогрессированием сердечной недостаточности и ухудшением сердечно-сосудистого прогноза, что подтверждено в систематической обзоре 12 исследований с участием 1 983 человек, в котором повышенное

Таблица 4. Маркеры системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий
Table 4. Markers of systemic inflammation in patients with stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1, n = 57	2-я группа / Group 2, n = 144	p
вч-СРП / hsCRP, мг/л / mg/L, Me [Q1; Q3]	7,40 [3,40; 10,00]	5,00 [1,11; 9,05]	0,027*
Повышение вч-СРП / Elevated hsCRP, n (%) [95% ДИ / CI]	43 (75,4) [62,9; 84,8]	100 (69,4) [61,4; 76,8]	0,486
ИЛ-1β / IL-1β, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	4,00 [1,00; 9,40]	3,77 [1,00; 7,10]	0,316
Повышение ИЛ-1β / Elevated IL-1β, n (%) [95% ДИ / CI]	38 (66,7) [53,7; 77,5]	90 (62,5) [56,1; 71,7]	0,869
ИЛ-6 / IL-6, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	5,47 [2,12; 10,40]	5,32 [3,20; 9,10]	0,882
Повышение ИЛ-6 / Elevated IL-6, n, % [95% ДИ / CI]	45 (78,9) [66,5; 88,0]	123 (85,4) [78,6; 90,6]	0,377
ИЛ-8 / IL-8, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	9,43 [5,20; 10,79]	9,91 [6,75; 12,27]	0,232
Повышение ИЛ-8 / Elevated IL-8, пг/мл / pg/mL, n, % [95% ДИ / CI]	57 (100,0) [93,5; 100,0]	142 (98,6) [94,5; 99,6]	>0,999
ИЛ-10 / IL-10, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	3,51 [2,03; 4,55]	4,72 [2,45; 7,42]	0,005*
Повышение ИЛ-10 / Elevated IL-10, n (%) [95% ДИ / CI]	10 (17,5) [9,8; 29,4]	70 (48,6) [41,1; 57,5]	< 0,001*
ФНО-альфа / TNF-alpha, пг/мл / pg/mL, Me [Q1; Q3]	0,89 [0,49; 1,36]	0,89 [0,23; 1,27]	0,296
Повышение ФНО- альфа / Elevated TNF-alpha, n (%) [95% ДИ / CI]	0 (0,0) [0,0; 6,3]	0 (0,0) [0,0; 2,6]	> 0,999
ММП-9 / MMP-9, нг/мл / ng/mL, Me [Q1; Q3]	490,00 [286,00; 678,00]	383,00 [283,50; 555,50]	0,148
Повышение ММП-9 / Elevated MMP-9, n (%) [95% ДИ / CI]	33 (57,9) [45,0; 69,8]	63 (43,8) [35,9; 51,9]	0,085
Цистатин С / Cystatin C, мкг/л, Me [Q1; Q3]	0,90 [0,71; 1,67]	0,71 [0,54; 0,83]	< 0,001*
Повышение цистатина С / Elevated cystatin C, n (%) [95% ДИ / CI]	22 (39,3) [27,6; 52,4]	2 (1,4) [0,4; 5,1]	< 0,001*

Примечание: ** статистически значимая достоверность; вч-СРП – С-реактивный протеин, определенный высокочувствительным методом; ИЛ – интерлейкин; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа.*
Note: ** statistically significant reliability; hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; IL – interleukin; MMP-9 – matrix metalloproteinase-9; TNF-alpha – tumor necrosis factor alpha.*

содержание ЭЖТ ассоциировалось с ростом концентрации натрийуретического пептида [22]. Кроме того, повышение концентрации NTproBNP у наших пациентов может быть связано с развитием даже незначительной ишемии миокарда при хронической ИБС, расширением левого предсердия и гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии, что в совокупности может повышать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [23, 24].

Повышенный уровень цистатина С и более высокая частота его повышения при увеличенной тЭЖТ также является маркером неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Цистатин С, относящийся к ингибиторам цистеиновых протеаз, выступает альтернативным и мощным предиктором острых сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, хотя его чувствительность уступает чувствительности высокочувствительного С-реактивного пептида и NTproBNP [25].

Заключение

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ отличаются более низким возрастом развития артериальной гипертензии, ИБС и инфаркта миокарда при одинаковых частоте ожирения, сахарного диабета 2-го типа, функциональном классе стенокардии и уровне аполипопротеина В, несмотря на более высокие значения показателя аполипопротеина А1. Высокие уровни провоспалительных маркеров у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и увеличенной тЭЖТ указывают на активное системное воспаление и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов

Д.А. Яхонтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Останина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Л. Лукинов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Яхонтов Давыд Александрович, доктор медицинских наук профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4735-5178

Останина Юлия Олеговна, кандидат медицинских наук доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4810-4795

Лукинов Виталий Леонидович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник, заведующий лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3411-508X

Author Information Form

Yakhontov Davyd A., PhD, Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, 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** 0000-0003-4735-5178

Ostanina Yuliya O., PhD, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, 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** 0000-0002-4810-4795

Lukinov Vitaliy L., PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Numerical Analysis of Stochastic Differential Equations, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3411-508X

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лосик Д.В., Никитин Н.А., Минин С.М., Фишер Е.В., Михеенко И.Л., Чернявский А.М., Романов А.Б. Взаимосвязь эпикардиальной жировой ткани и прогноза сердечно-сосудистых событий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(4): 253 258. doi:10.17116/kardio202114041253

2. Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(23):5989. doi: 10.3390/ijms20235989.

3. Рашидова М.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-А) в генезе ожирения. Современные проблемы науки и образования. 2022; 6(2):42. doi:10.17513/spno.32339

4. Li Y., Liu B., Li Y., Jing X., Deng S., Yan Y., She Q. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetology. 2019; 18(1):3. doi: 10.1186/s12933-019-0807-3.

5. Отт А.В., Чумакова Г.А. Эпикардиальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7 (1): 21-28. doi: 10.17802/2306- 1278-2018-7-1-21-28

6. Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2018;(5):7-14. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14

7. Мустафина И.А., Ионин В.А., Долганов А.А., Ишметов В.Ш., Пушкарева А.Э., Ягудин Т.А., Данилко К.В., Загидуллин Н.Ш. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872

8. Chen Q., Wu Y., Gao Y., Zhang Z., Shi T., Yan B. Effect of visceral adipose tissue mass on coronary artery disease and heart failure: A Mendelian randomization study. Int J Obes (Lond). 2022;46(12):2102-2106. doi: 10.1038/s41366-022-01216-x.

9. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(2):e21-e129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.

10. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.

11. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. Journal of Internal Medicine. 2004; 255: 188–205. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x.

12. Carnevale Schianca G.P., Pedrazzoli R., Onolfo S., Colli E., Cornetti E., Bergamasco L., Fra G.P., Bartoli E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011; 21: 406–11. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.002.

13. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obesity Research. 2003; 11: 304-10. doi: 10.1038/oby.2003.45.

14. Iacobellis G., H.J. Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009; 22: 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.

15. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. Pneumologie. 1989; 43(9): 490-9.

16. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2017; 4 (144): 81–87 doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87

17. Barbu E., Popescu M.R., Popescu A.C., Balanescu S.M. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. Int J Mol Sci. 2022;23(2):963. doi: 10.3390/ijms23020963.

18. Кошельская О.А., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю., Журавлева О.А., Харитонова О.А., Кравченко Е.С., Винницкая И.В., Карпов Р.С. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2019;(4):20-26. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-20-26

19. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Максимов С.А., Карамнова Н. С., Самохина Ю.Ю., Драпкина О.М., Кулакова Н.В., Трубачева И.А., Ефанов А.Ю., Шабунова А.А., Белова О.А., Ротарь О.П. Связь высокочувствительного С-реактивного белка с фатальными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у лиц трудоспособного возраста (данные проспективного исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399

20. Verma S.K., Garikipati V.N.S., Krishnamurthy P., Schumacher S.M., Grisanti L.A., Cimini M., heng Z., Khan M., Yue Y., Benedict C., Truongcao M.M., Rabinowitz J.E., Goukassian D.A., Tilley D., Koch W.J., Kishore R. Interleukin-10 Inhibits Bone Marrow Fibroblast Progenitor Cell-Mediated Cardiac Fibrosis in Pressure-Overloaded Myocardium. Circulation. 2017;136(10):940–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027889.

21. Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кошельская О.А., Ребенкова М.С., Харитонова О.А., Андреев С.Л., Дымбрылова О.Н. Макрофаги в эпикардиальной жировой ткани и сывороточный NT-proBNP у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Медицинская иммунология. 2022;24(2):389-394. doi:10.15789/0000-0003-4049-8715

22. Nyawo T.A., Dludla P.V., Mazibuko-Mbeje S.E., Mthembu S.X.H., Nyambuya T.M., Nkambule B.B., Sadie-Van Gijsen H., Strijdom H., Pheiffer C. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. Heart Fail Rev. 2022;27(2):665-675. doi: 10.1007/s10741-021-10160-3.

23. Mishra R.K., Beatty A.L., Jaganath R., Regan M., Wu A.H., Whooley M.A. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. Journal of the American Heart Association. 2014;3(4):e000907. doi: 10.1161/JAHA.114.000907.

24. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140

25. Gevorgyan M.M., Voronina N.P., Goncharova N.V., Kozaruk T.V., Russkikh G.S., Bogdanova L.A., Korolenko T.A. Cystatin C as a Marker of Progressing Cardiovascular Events during Coronary Heart Disease. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;162(4):421-424. doi: 10.1007/s10517-017-3630-4.

REFERENCES

1. Losik DV, Nikitin NA, Minin SM, Fisher EV, Mikheenko IL, Chernyavskiy AM, Romanov AB. Relationship between epicardial adipose tissue and prognosis of cardiovascular events. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2021;14(4):253

258. doi:10.17116/kardio202114041253 (In Russian)

2. Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(23):5989. doi: 10.3390/ijms20235989.

3. Rashidova M.A. , Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I. The role of some cytokines (IL-1, IL-6, IL-18, IL-22, TNF-A) in the genesis of obesity. Modern problems of science and education. 2022; 6(2):42. doi:10.17513/spno.32339 (In Russian)

4. Li Y., Liu B., Li Y., Jing X., Deng S., Yan Y., She Q. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetology. 2019; 18(1):3. doi: 10.1186/s12933-019-0807-3.

5. Ott A.V., Chumakova G.A. Epicardial obesity as one of the basic criteria for metabolically unhealthy obesity phenotype and the predictor of subclinical atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):21-28. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28 (In Russ.)

6. Chumakova G.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. Russian Journal of Cardiology. 2018;(5):7-14. doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14 (In Russian)

7. Mustafina I.A., Ionin V.A., Dolganov A.A., Ishmetov V.Sh., Pushkareva A.E., Yagudin T.A., Danilko K.V., Zagidullin N.Sh. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1S):4872. doi:10.15829/1560-4071-2022-4872 (In Russian)

8. Chen Q., Wu Y., Gao Y., Zhang Z., Shi T., Yan B. Effect of visceral adipose tissue mass on coronary artery disease and heart failure: A Mendelian randomization study. Int J Obes (Lond). 2022;46(12):2102-2106. doi: 10.1038/s41366-022-01216-x.

9. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M., Bittl J.A., Cohen M.G., DiMaio J.M., Don C.W., Fremes S.E., Gaudino M.F., Goldberger Z.D., Grant M.C., Jaswal J.B., Kurlansky P.A., Mehran R., Metkus T.S. Jr., Nnacheta L.C., Rao S.V., Sellke F.W., Sharma G., Yong C.M., Zwischenberger B.A. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2022;79(2):e21-e129. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.006.

10. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Vasyuk Yu.A., Gambaryan N.G., Gendlin G.E., Golitsyn S.P., Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Yezhov M.V., Ershova A.I., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Litvin A.Yu., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Matskeplishvili S.T., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Mishina I.E., Panchenko E.P., Popova A.B., Sergienko I.V., Smirnova M.D., Smirnova M.I., Sokolova O.Yu., Starodubova A.V., Sukhareva O.Yu., Ternovoy S.K., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. (In Russian)

11. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. Journal of Internal Medicine. 2004; 255: 188–205. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x.

12. Carnevale Schianca G.P., Pedrazzoli R., Onolfo S., Colli E., Cornetti E., Bergamasco L., Fra G.P., Bartoli E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2011; 21: 406–11. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.002.

13. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M.C. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. Obesity Research. 2003; 11: 304-10. doi: 10.1038/oby.2003.45.

14. Iacobellis G., H.J. Willens H.J. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009; 22: 1311-9. doi: 10.1016/j.echo.2009.10.013.

15. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. Pneumologie. 1989; 43(9): 490-9.

16. Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2017;(4):81-87. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-81-87 (In Russian)

17. Barbu E., Popescu M.R., Popescu A.C., Balanescu S.M. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging. Int J Mol Sci. 2022;23(2):963. doi: 10.3390/ijms23020963.

18. Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Yu., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A., Kravchenko E.S., Vinnitskaya I.V., Karpov R.S. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2019;(4):20-26. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-20-26 (In Russian)

19. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N.S., Samokhina Yu. Yu., Drapkina O. M., Kulakova N. V., Trubacheva I.A., Efanov A. Yu., Shabunova A.A., Belova O.A., Rotar O.P. on behalf of the ESSE-RF researchers. Association of high-sensitivity C-reactive protein with fatal and non-fatal cardiovascular events in working-age people: data from the ESSE-RF study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4399. doi:10.15829/1560-4071-2021-4399 (In Russian)

20. Verma S.K., Garikipati V.N.S., Krishnamurthy P., Schumacher S.M., Grisanti L.A., Cimini M., heng Z., Khan M., Yue Y., Benedict C., Truongcao M.M., Rabinowitz J.E., Goukassian D.A., Tilley D., Koch W.J., Kishore R. Interleukin-10 Inhibits Bone Marrow Fibroblast Progenitor Cell-Mediated Cardiac Fibrosis in Pressure-Overloaded Myocardium. Circulation. 2017;136(10):940–53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027889.

21. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Rebenkova M.S., Kharitonova O.A., Dymbrylova O.N., Andreev S.L. Macrophages in epicardial adipose tissue and serum NT-proBNP in patients with stable coronary artery disease. Medical Immunology (Russia). 2022;24(2):389-394. doi:10.15789/0000-0003-4049-8715 (In Russ.).

22. Nyawo T.A., Dludla P.V., Mazibuko-Mbeje S.E., Mthembu S.X.H., Nyambuya T.M., Nkambule B.B., Sadie-Van Gijsen H., Strijdom H., Pheiffer C. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure. Heart Fail Rev. 2022;27(2):665-675. doi: 10.1007/s10741-021-10160-3.

23. Mishra R.K., Beatty A.L., Jaganath R., Regan M., Wu A.H., Whooley M.A. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. Journal of the American Heart Association. 2014;3(4):e000907. doi: 10.1161/JAHA.114.000907.

24. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140 (In Russian)

25. Gevorgyan M.M., Voronina N.P., Goncharova N.V., Kozaruk T.V., Russkikh G.S., Bogdanova L.A., Korolenko T.A. Cystatin C as a Marker of Progressing Cardiovascular Events during Coronary Heart Disease. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2017;162(4):421-424. doi: 10.1007/s10517-017-3630-4.

Для цитирования: *Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лукинов В.Л. Особенности течения стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-6-15*

To cite: *Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Lykinov V.L. Features of the course of stable coronary artery disease with borderline coronary artery stenoses depending on the epicardial fat thickness. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-6-15*

УДК 616-01
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-16-27

АССОЦИАЦИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ С ПСИХОЛОГИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ, НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ПНЕВМОНИИ ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА ПОСЛЕ COVID-19

О.А. Гуськова[1], Е.И. Ярославская[1], Б.Ю. Приленский[2], Т.И. Петелина[1]

[1] Тюменский кардиологический научный центр – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, 54, Тюмень, Российская Федерация, 625023

Основные положения

• Выраженная тяжесть перенесенной пневмонии и наличие сердечно-сосудистых заболеваний оказывают негативное влияние на физический аспект качества жизни. Показатели качества жизни у женщин ниже, чем у мужчин. Регулярная трудовая деятельность представляет собой фактор, улучшающий физический компонент качества жизни.

Цель	Изучение связи качества жизни с психологическим состоянием, социальным статусом, сердечно-сосудистой патологией и тяжестью перенесенного заболевания у пациентов через 3 мес. после пневмонии, вызванной COVID-19.
Материалы и методы	Работа выполнена в рамках проспективного наблюдения пациентов после COVID-19-ассоциированной пневмонии и включает данные 351 больного (возраст 53±11 лет) через 3 мес. после завершения лечения в стационаре. Женщины составили 51% обследованных. Все включенные в исследование лица осмотрены врачом-кардиологом и медицинским психологом. Опросник SF-36 использован для оценки качества жизни (КЖ), шкалы GAD-7, PHQ-9, ШВС-10 – для оценки психоэмоционального состояния. Тяжесть течения COVID-19 описана на основе выписных эпикризов.
Результаты	Проведенная статистическая обработка данных показала, что распространенность признаков депрессии (27,4 против 5,1%, p = 0,030) и выраженность проявлений стресса (18,00 [13,00–25,00] против 20,00 [15,00–24,00], p = 0,032), а также более низкие показатели КЖ характерны для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Нарушения психоэмоциональной сферы различны по гендерной принадлежности, вероятность их формирования у женщин выше, чем у мужчин (29,1 против 16,2%, отношение шансов 2,615, 95% доверительный интервал 1,695–4,035; p < 0,001). При этом у представителей женского пола показатели КЖ были значимо ниже: «физический компонент здоровья» составил 47,17 [41,33–51,35] против 50,16 [46,65–52,35] у мужчин (p < 0,001), «психологический компонент здоровья» – 66,32 [60,71–72,62] и 63,82 [56,04–70,93] (p = 0,003) соответственно. Баллы КЖ по шкалам, отражающим физическое здоровье, были выше среди пациентов с легкой и средней степенью поражения легких. Значения по шкале «Социальное функционирование» выше среди опрошенных, не состоящих в браке (87,00 [62,50–100,00] среди женатых и 100,00 [75,10–100,00] среди неженатых, p = 0,017), а результаты обобщенной шкалы «Физический компонент здоровья» включали более низкие значения среди неработающих пациентов (48,73 [44,43–52,31] для трудящихся и 44,84 [41,32–49,73] для нетрудящихся, p < 0,001).
Заключение	Негативное влияние на физический аспект КЖ оказывают более выраженная тяжесть перенесенной пневмонии и наличие кардиологических заболеваний. У женщин КЖ в целом ниже, чему мужчин. Регулярная трудовая деятельность представляет фактор, улучшающий физический компонент КЖ. У пациентов, состоящих в браке, определено снижение социальной активности после COVID-19 при сравнении с незамужними (холостыми) лицами.

Для корреспонденции: *Ольга Александровна Гуськова, guskovaoa@infarkta.net; адрес: ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026*

Corresponding author: *Olga A. Gus'kova, guskovaoa@infarkta.net; address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation, 625026*

Ключевые слова COVID-19 • SARS-CoV-2 • Инфекционная пневмония • Психоэмоциональное состояние • Тревога • Депрессия • Стресс • Сердечно-сосудистые заболевания • Качество жизни • Психологический аспект • Физический аспект

Поступила в редакцию: *23.09.2023;* ***поступила после доработки:*** *10.12.2023;* ***принята к печати:*** *16.01.2024*

ASSOCIATIONS BETWEEN QUALITY OF LIFE WITH PSYCHOLOGICAL STATE, DISORDERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND PECULIARITIES OF INFECTIOUS PNEUMONIA 3 MONTHS AFTER COVID-19

O.A. Gus'kova[1], E.I. Yaroslavskaya[1], B.Yu. Prilenskij[2], T.I. Petelina[1]

[1] Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation, 625026; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 54. Odesskaya St., Tyumen, Russian Federation, 625023

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• The severity of pneumonia and the presence of cardiovascular diseases have a negative impact on the physical aspect of quality of life. Women`s quality of life indicators tend to be worse than men`s. Regular work activity is a factor that improves the physical aspect of the quality of life.

Aim To analyze the relationship between the quality of life (QoL) and the psychological and somatic state of patients 3 months after Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia.

Methods The study is a part of the "Prospective Follow-up Study of Patients after COVID-19 Pneumonia" that involves data on 351 patients (age 53±11) 3 months after hospitalization. Women accounted for 51% of all patients. Cardiologist and clinical psychologist examined cardiovascular and psychological health of patients. We assessed QoL by using the SF-36 survey, and psychometric properties by using the GAD-7, PHQ-9 and PSS-10. We estimated the severity of the COVID-19 using the discharge summaries information.

Results The prevalence of stress symptoms (27,4% vs 5,1%, p = 0,030) and depression (18,00 [13,00–25,00] vs 20,00 [15,00–24,00], p = 0,032) were higher in patients with cardiovascular disorders. Moreover, QoL was lower in this group of patients in all subscales except for "Mental health" and "Mental health aspect". Women were more 3 times more likely to experience psychological and emotional disorders compared to men (29,1% vs 16,2%, OR = 2,615 95%; 95% CI 1,695–4,035; p<0,001). At the same time, all QoL indicators in women were significantly lower. For example, the average score on subscales "Mental health aspect" was equal to 47,17 [41,33–51,35] in women and 50,16 [46,65–52,35] in men (p < 0,001), and the average score on subscale "Physical health aspect" was equal to 66,32 [60,71–72,62] in women and 63,82 [56,04–70,93] in men (p = 0,003). The QoL scores on physical health subscales were higher in patients with mild and moderate lung lesions. Scores on the "Social functioning" subscale were higher in unmarried patients (87,00 [62,50–100,00] in married patients and 100,00 [75,10–100,00] in unmarried patients; p = 0,017), and scores on the subscale "Physical health aspect" were lower in unemployed patients (48,73 [44,43–52,31] in employed patients and 44,84 [41,32–49,73] in unemployed patients; p < 0,001).

Conclusion The presence of cardiovascular disorders and severity of the COVID-19 pneumonia affected the physical aspect of QoL. QoL in women is worse compared with men. Regular work activity improves the physical aspect of QoL. There is a decrease in social activity in married patients after COVID-19 compared to unmarried patients.

Keywords COVID-19 • SARS-CoV-2 • Infectious pneumonia • Psychological and emotional state • Anxiety • Depression • Stress • CVD • quality of life • Psychological aspect • Physical aspect

Received: *23.09.2023;* ***received in revised form:*** *10.12.2023;* ***accepted:*** *16.01.2024*

Список сокращений

КЖ – качество жизни
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

Введение

Последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) – один из главных вызовов мировому здравоохранению за последнее время. В обществе до сих пор сохраняется обеспокоенность, вызванная высокими вирулентностью заболевания и летальностью, отсутствием специализированных методов терапии и полноценной профилактики [1]. Большое количество публикаций посвящено эпидемиологии острого периода COVID-19 и его клиническим характеристикам, а также факторам, влияющим на прогноз пациентов при госпитализации [2]. Тем не менее спустя недели и месяцы после выздоровления люди продолжают испытывать симптомы заболевания, с трудом возвращаются к привычному образу жизни. Восстановление здоровья происходит медленно и болезненно вне зависимости от тяжести течения COVID-19 [3]. Исследования показывают, что на протяжении 6 мес. после появления первых симптомов у пациентов сохраняются слабость, усталость, нарушения сна, признаки тревоги и депрессии [4], которые оказывают негативное влияние на качество жизни (КЖ).

КЖ представляет собой отношение пациента к своему состоянию здоровья и сложившейся социально-психологической ситуации. Данное понятие описывает объективные ограничения функционирования, вызванные заболеванием, субъективно-личностные реакции больного, эмоциональный компонент его личности, ценностно-мотивационные и поведенческие характеристики, сформированные в условиях отсутствия физического, психического и социального благополучия [5]. Исследование КЖ способствует определению и оценке потребностей целевых групп в диагностических и восстановительных интервенциях, разработке максимально результативных и наиболее рационально организованных программ лечения и реабилитации [6].

Таким образом, изучение КЖ после пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, будет способствовать более полному пониманию влияния последствий заболевания и выявлению контингента для проведения восстановительных мероприятий.

Цель исследования – изучение связи качества жизни с психологическим состоянием, социальным статусом, сердечно-сосудистой патологией и тяжестью перенесенного заболевания у пациентов через 3 мес. после COVID-19.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках проспективного наблюдения пациентов после COVID-19-ассоциированной пневмонии. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. и стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования № 159 от 23.07.2020 одобрен локальным этическим комитетом и зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). В соответствии с задачами протокола исследования выполнен анализ вторичной конечной точки по оценке КЖ в течение первого года после выздоровления от пневмонии, вызванной COVID-19. Отбор обследуемых проведен по данным медицинской информационной системы моноинфекционного госпиталя. Все участники исследования подписали информированное согласие. В исследование включались пациенты, госпитализированные с подтвержденным диагнозом «COVID-19-ассоциированная пневмония» через 3 мес. после завершения лечения в стационаре и желающие принять участие в наблюдении. Критерии невключения представляли собой онкологические заболевания, туберкулез и невозможность участия в исследовании по различным причинам.

Набор материала проведен с июля 2020 г. по апрель 2021 г. В работу вошли данные о 351 пациенте, перенесшем COVID-19-ассоциированную пневмонию. Средний возраст обследованных составил 53±11 лет. Информация о качестве жизни, психоэмоциональном состоянии и социально-демографическая характеристика получены в результате заполнения пациентами анкеты, включавшей клинические опросники и шкалы. Признаки депрессии и тревоги оценены при помощи шкал PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) и GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) соответственно. Результирующее число баллов 5 и более по каждой из шкал указывало на наличие признаков депрессии и тревоги [7]. Шкала ШВС-10 использована для диагностики признаков переживаемого стресса, которые считались выраженными у пациента при общем набранном балле 30 и более единиц [8]. КЖ изучено на основе результатов опросника SF-36 (Short Form Health Survey), разработанного для оценки отношения к здоровью в клинической практике и медицинских исследованиях. Опросник представляет собой многофакторную шкалу, отражающую восемь аспектов здоровья: ограничения физической активности, ограничения социальной активности и выполнения

ролевых функций, вызванные проблемами физического и эмоционального состояний, интенсивность болевых ощущений, обобщенное психическое здоровье (психологический дистресс и благополучие), жизненная активность (энергия и усталость) и общее восприятие здоровья [9]. Пациенты отвечали на вопросы анкеты во время ожидания приема у врачей. Правильность и достоверность отмеченных ответов проверены на приеме медицинского психолога. Все включенные в исследование лица обследованы для оценки клинических симптомов соответственно действующим рекомендациям [10, 11]. Информация о тяжести перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонии получена из выписных эпикризов госпитализации.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ IBM SPSS Statistics 21. Для определения взаимосвязей бинарных переменных использован метод отношений шансов. Нормальность распределения проверена критерием Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении количественных данных показатели представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD), сопоставление данных по группам в таком случае осуществлено посредством t-критерия Стьюдента. При отличном от нормального распределении данных показатели представлены медианой (Me) с интерквартильным размахом [25–75], при этом группы сопоставлены по критерию Манна – Уитни. Взаимосвязи переменных исследованы при помощи коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмена в зависимости от распределения данных. Для уточнения связей между переменными использована логистическая регрессии с принудительным включением (метод Вальда).

Результаты

Полная клинико-психологическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Пациенты женского пола составили половину всех включенных в исследование. Большинство пациентов проживали в городах Тюменской области. 70% обследованных заняты регулярной трудовой деятельностью, более ½ всех респондентов имели высшее образование. В браке состояли 73% больных. Признаки тревоги и депрессии определены у 1/3 обследованных, при этом чаще встречались легкие степени выраженности нарушений психоэмоциональной сферы. Наличие выраженного стресса характерно менее чем для 10% опрошенных. Патология сердечно-сосудистой системы, представленная артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца и нарушениями проводимости и ритма сердца, определена у 76,9% пациентов. Продолжительность госпитализации по причине пневмонии, вызванной COVID-19, составила 13,0 [10,0–16,0] дней. В отделение реанимации перевод требовался 10,3% больных при продолжительности лечения 8,0 [5,0–9,5] дней.

Частота выявления признаков депрессии различалась в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В результате статистической обработки мы определили, что снижения настроения чаще встречаются среди пациентов с выявленными ССЗ (27,4 против 5,1%): отношение шансов (ОШ) 1,931, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,081–3,449, p = 0,030. Также для данной категории пациентов характерны большее результирующее значение шкалы оценки стресса и снижение КЖ по 8 показателям из 10 (табл. 2). Различия между группами отсутствовали по шкалам «Ролевое эмоциональное функционирование» и «Психологический компонент здоровья».

Для исключения или подтверждения связи показателей КЖ с ССЗ вне зависимости от возраста, который значимо различался между группами пациентов с наличием и отсутствием кардиологических нарушений (p = 0,049), дополнительно проведен регрессионный анализ. Логистическая регрессия, в модель которой вошли все показатели с выявленными различиями, показала независимую связь ССЗ с возрастом при ОШ 1,130 (95% ДИ 1,090–1,171, p < 0,001) и показателем «физическое функционирование» при ОШ 0,978 (95% ДИ 0,960–0,997, p = 0,023).

Значимо выражены различия между признаками нарушений психоэмоциональной сферы по половой принадлежности (p < 0,001), встречавшиеся среди женщин в 2,615 раза чаще (95% ДИ 1,695–4,035). При этом у представителей женского пола вероятность формирования тревожных состояний выше более чем в 3 раза, ОШ 3,398 (95% ДИ 2,094–5,513, p < 0,001). От гендерной принадлежности зависели также выраженность признаков стресса (p = 0,032) и снижение настроения (p < 0,001).

Результаты сравнения показателей КЖ по гендерному признаку представлены в табл. 3. Значимо большее количество баллов определено у представителей мужского пола по всем результирующим шкалам опросника SF-36. Это соответствует лучшему КЖ среди мужчин по всем сферам.

Показатели КЖ, отражающие физическое состояние, были значимо хуже в группе пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенями поражения легких в остром периоде COVID-19 (табл. 4). Меньшие баллы опросника SF-36 определены по обобщенному показателю «физический компонент здоровья» и по шкалам «Физическое функционирование» и «Общее состояние». При этом зависимость между тяжестью перенесенной вирусной пневмонии и гендерной принадлежностью отсутствовала.

Важно отметить, что возраст значимо различал-

ся в группах сопоставления по выраженности поражения легких (p < 0,001). При этом регрессионный анализ, проведенный с включением в модель возраста и всех шкал с выявленными различиями, показал взаимосвязь степени визуально оцененного поражения легких и показателя КЖ «физическое функционирование» (ОШ 0,985, 95% ДИ 0,975–0,995, p = 0,005) вне зависимости от возраста.

Таблица 1. Общая характеристика клинико-психологических и социально-демографических факторов пациентов через 3 мес. после COVID-19
Table 1. Overall clinical, psychological and social factors in patients 3 months after COVID-19

Показатель / Index		Пациенты / Patients, n = 351	
		n	%
Возраст, годы / Age, years, M±SD		53±11	
Женский пол / Female		180	51,3
Место жительства – Тюменская область / Place of residence “Tyumen region”		338	97,1
Городские жители / Urban population		303	87,1
Образование / Education	Неполное среднее / Lower secondary education	4	1,1
	Среднее / Secondary education	56	16,0
	Среднее специальное / Vocational education	102	29,1
	Незаконченное высшее / Incomplete higher education	6	1,7
	Высшее / Higher education	183	52,1
Трудовая занятость / Employment	Работает / Employed	247	70,4
	Учится / Student	12	3,4
	Безработный / Unemployed	21	6,0
	Пенсионер / Retiree	68	19,4
	Инвалид / Disabled	3	0,9
Семейное положение / Family status	Не замужем (холост) / Single	21	6,0
	В разводе / Divorced	44	12,5
	Вдова (вдовец) / Widow(er)	28	8,0
	В браке / Married	258	73,5
Нарушения психоэмоциональной сферы / Psychological and emotional disorders		159	45,3
Признаки депрессии, степень / Depression symptoms	Общая / General	114	32,5
	Легкая / Light	77	21,9
	Средняя / Mild	22	6,3
	Умеренная / Moderate	14	4,0
	Тяжелая / Severe	1	0,3
Признаки тревоги, степень / Anxiety symptoms	Общая / General	111	31,6
	Легкая / Light	88	25,1
	Умеренная / Moderate	19	5,4
	Тяжелая / Severe	4	1,1
Признаки стресса / Stress symptoms		25	7,1
Сердечно-сосудистые заболевания / Cardiovascular disorders		273	77,6
Артериальная гипертония / Arterial hypertension		257	73,0
ФК ХСН / CHF FC	NYHA I–II	159	44,9
	NYHA III–IV	17	4,8
ИБС / CHD		54	15,3
Нарушения проводимости и ритма сердца / Conduction and heart rhythm disorders		67	18,9
Продолжительность госпитализации, сут / Duration of hospitalization (days), Me [25–75]		13,0 [10,0–16,0]	
Объем визуально выявленных изменений легких / The volume of visually detected lung lesion	КТ / CT 1–2	168	49,0
	КТ / CT 3–4	175	51,0
Лечение в отделении реанимации / ICU treatment		36	10,4
Продолжительность лечения в реанимации (сутки) / Duration of ICU treatment, Me [25–75]		8,0 [5,0–9,5]	

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца; КТ – компьютерная томография; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца.*
Note: *CHD – coronary heart disease; CHF – congestive heart failure; CT – computed tomography; ICU – intensive care unit; FC – functional class; NYHA – New York Heart Association.*

Таблица 2. Сравнительная характеристика выраженности стресса и показателей качества жизни по признаку наличия ССЗ
Table 2. Comparative characteristic of stress intensity and quality-of-life indices by CVD presence

Показатель качества жизни / Quality of life index	Отсутствие ССЗ / CVD absence	Наличие ССЗ / CVD presence	Значимость / Significance
Стресс (ШВС-10) / Stress (PSS-10), Me [25–75]	18,00 [13,00–25,00]	20,00 [15,00–24,00]	p = 0,032
Физическое функционирование / Physical functioning, Me [25–75]	95,00 [80,00–100,00]	80,00 [60,00–90,00]	p < 0,001
Ролевое физическое функционирование / Role physical functioning, Me [25–75]	100,00 [50,00–100,00]	75,00 [25,00–100,00]	p < 0,001
Интенсивность боли / Bodily pain, Me [25–75]	100,00 [74,00–100,00]	74,00 [51,00–100,00]	p < 0,001
Общее состояние / General health, Me [25–75]	77,00 [60,00–92,00]	60,00 [47,00–77,00]	p < 0,001
Жизненная активность / Vitality, Me [25–75]	75,00 [75,00–85,00]	65,00 [50,00–80,00]	p < 0,001
Социальное функционирование / Social functioning, Me [25–75]	77,00 [60,00–92,00]	60,00 [47,00–77,00]	p = 0,003
Ролевое эмоциональное функционирование / Role emotional functioning, Me [25–75]	100 [66,67–92,00]	100 [33,33–100,00]	p = 0,075
Психическое здоровье / Mental health, Me [25–75]	80,00 [72,00–92,00]	76,00 [60,00–88,00]	p = 0,021
Физический компонент здоровья / Physical health aspect, Me [25–75]	50,16 [46,65–52,35]	47,17 [41,33–51,35]	p < 0,001

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*
Note: *CVD – cardiovascular diseases.*

Таблица 3. Сравнительная характеристика нарушений психоэмоциональной сферы и показателей качества жизни по гендерному признаку
Table 3. Comparative characteristic of psychological and emotional disorders and quality-of-life indices by gender

Показатель качества жизни / Quality of life index	Женский пол / Female	Мужской пол / Male	Значимость / Significance
Нарушения психоэмоциональной сферы / Psychological and emotional disorders, n (%)	102 (29,1)	57 (16,2)	p < 0,001
Признаки тревоги / Anxiety symptoms (GAD-7), n (%)	79 (22,5)	32 (9,1)	p < 0,001
Признаки депрессии / Depression symptoms (PHQ-9), n (%)	74 (21,1)	40 (11,4)	p < 0,001
Стресс (ШВС-10) / Stress (PSS-10), n (%)	18 (5,1)	7 (2,0)	p < 0,001
Физическое функционирование / Physical functioning, Me [25–75]	75,00 [55,00–90,00]	90,00 [75,00–95,00]	p < 0,001
Ролевое физическое функционирование / Role physical functioning, Me [25–75]	50,00 [25,00–100,00]	75,00 [50,00–100,00]	p = 0,001
Интенсивность боли / Bodily pain, Me [25–75]	73,00 [51,00–100,00]	100,00 [72,00–100,00]	p < 0,001
Общее состояние / General health, Me [25–75]	60,00 [45,00–77,00]	72,00 [52,00–87,00]	p < 0,001
Жизненная активность / Vitality, Me [25–75]	60,00 [47,50–75,00]	75,00 [60,00–85,00]	p < 0,001
Социальное функционирование / Social functioning, Me [25–75]	87,50 [62,50–100,00]	100,00 [75,00–100,00]	p = 0,003
Ролевое эмоциональное функционирование / Role emotional functioning, Me [25–75]	100,00 [33,33–100,00]	100,00 [66,67–100,00]	p = 0,015
Психическое здоровье / Mental health, Me [25–75]	72,00 [56,00–84,00]	84,00 [68,00–92,00]	p < 0,001
Физический компонент здоровья / Physical health aspect, Me [25–75]	46,53 [40,11–50,19]	49,38 [44,73–52,46]	p < 0,001
Психологический компонент здоровья / Psychological health aspect, Me [25–75]	63,82 [56,04–70,93]	66,32 [60,71–72,62]	p = 0,003

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей качества жизни в соответствии с выраженностью поражения легких
Table 4. Comparative characteristic of quality-of-life indices by lung lesion degree

Показатель качества жизни / Quality of life index	КТ / CT 1–2	КТ / CT 3–4	Значимость / Significance
Физическое функционирование / Physical functioning, Me [25–75]	85,00 [70,00–95,00]	75,00 [65,00–95,00]	p = 0,001
Общее состояние / General health, Me [25–75]	67,00 [50,00–82,00]	60,00 [47,00–80,00]	p = 0,035
Физический компонент здоровья / Physical health aspect, M±SD	47,60±6,39	45,81±7,45	p = 0,018

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*
Note: *CVD – cardiovascular diseases.*

Также нами выявлены различия в КЖ в соответствии с брачным и трудовым статусами. Среди пациентов, не состоящих в браке, показатели по субшкале «Социальное функционирование» SF-36 значимо выше, чем среди женатых и замужних (87,00 [62,50–100,00] и 100,00 [75,10–100,00] соответственно, p = 0,017). Данные результаты свидетельствуют о снижении социальной активности, вызванном ограничениями в физическом и эмоциональном состояниях. Для работающих пациентов свойственно повышение результирующего балла по показателям «интенсивность боли» (84,00 [62,00–100,00] для трудящихся и 74,00 [41,50–100,00] для нетрудящихся, p = 0,007) и «физический компонент здоровья» (48,73 [44,43–52,31] для трудящихся и 44,84 [41,32–49,73] для нетрудящихся, p < 0,001). Это отражает субъективно меньшее влияние боли на жизнь человека, регулярно участвующего в трудовой деятельности, и в целом лучшее восприятие им своего здоровья.

Обсуждение

Определенная нами распространенность нарушений психоэмоциональной сферы сопоставима с результатами зарубежных исследований. В обзоре N.W. Bourmistrova и коллег, посвященном психическому здоровью через месяц после COVID-19, приведены схожие данные частоты выявленных признаков тревоги и депрессии с использованием идентичных инструментов диагностики: тревога в среднем определена у 28,88% обследованных, депрессия – у 34,25% [12]. Очевидно, что депрессивные и тревожные состояния могут быть следствием прямого воздействия заболевания [13]. И сам факт заражения COVID-19 можно рассматривать как травмирующее событие. Значительное влияние на актуализацию страха, фрустрации и тревоги оказали средства массовой информации, сообщавшие о распространении инфекции и летальных исходах во время пика пандемии [14], на период которого пришлось обследование пациентов. Помимо этого, изменения в психоэмоциональной сфере часто отражают проблемы социально-экономического характера и психологическую реакцию на ухудшение финансового положения [15].

Коморбидность COVID-19 и ССЗ является высоко распространенной и повышает риск неблагоприятного исхода [16], который может быть представлен ухудшением эмоционального фона. Это подтверждают полученные нами результаты о двукратном повышении частоты встречаемости признаков депрессии у пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы, которые представляются крайне актуальными, поскольку снижение настроения в целом характерно для больных ССЗ [17]. Многие исследователи описывают тесную взаимосвязь этих состояний, предполагая, что формирование депрессии и ССЗ объединено общим механизмом воспаления [18], которое характерно и для последствий воздействия вируса SARS-CoV-2 [19]. Значимо выраженные проявления стресса, определенные у обследованных с нарушениями сердечно-сосудистой системы, можно объяснить изменениями баланса симпатической – парасимпатической нервной систем и тонуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [20]. Также очевидно и прямое негативное влияние COVID-19 на психическое здоровье у данной категории пациентов, вызванное большими объемами информации о повышенном риске осложнений вирусной инфекции при имеющихся нарушениях сердечно-сосудистой системы, снижением доступности медицинской помощи, социальной изоляцией и одиночеством, постоянным ношением затрудняющих дыхание масок в общественных местах и экономическими аспектами принятых мер контроля заболеваемости [21]. В нашем исследовании наличие ССЗ связано с худшим КЖ по всем сферам за исключением эмоционального состояния при выполнении повседневных задач и психологического здоровья в целом. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы болевые ощущения и ограничения физического, эмоционального и социального функционирования негативно влияют на КЖ [22]. Однако K. Ishihara с соавт. делают вывод о преимущественном влиянии психологических факторов на КЖ у пациентов с ССЗ в период пандемии [23].

Также нами получены данные об ухудшении физического аспекта КЖ у лиц, перенесших инфекционное заболевание в более тяжелой форме. В литературе описаны подобные результаты снижения значений по опроснику SF-36 у пациентов после тяжелого течения COVID-19 по субшкалам «Физическое функционирование», «Ролевое физическое функционирование», «Общее состояние», «Интенсивность боли», «Жизненная активность» и «Ролевое физическое функционирование» [24], что подтверждает негативное воздействие COVID-19 на восприятие соматического состояния здоровья пациентами.

Однако в результате более детального анализа, исключавшего влияние возраста на КЖ, мы определили, что наличие ССЗ и более выраженное поражение легких в остром периоде пневмонии COVID-19 имеют прямую связь только с показателем «физическое функционирование». Через 3 мес. после выздоровления пациенты этих категорий продолжают испытывать значительные ограничения физической активности.

Преобладание среди женщин после выздоровления от COVID-19 более выраженных показателей по шкалам тревоги и депрессии, соответствующее результатам нашего исследования, описано

в работах других авторов [25, 26]. Женщинам до пандемии были свойственны выраженные проявления беспокойства [27] и стабильно высокие уровни стресса, к которым при COVID-19 присоединились проявления депрессии, ухудшение качества сна и изменение социальных условий, включающих получение медицинской помощи и трудовой статус [28]. Определенно существуют биологические различия в функционировании центральной нервной системы у представителей различных полов, обусловливающие уязвимость женщин к формированию аффективных состояний тревожно-депрессивного спектра [29]. С социально-психологической точки зрения в формировании нарушений психоэмоциональной сферы для женщин наиболее значимыми являются семейные обстоятельства, в то время как для мужчин – факторы материального благополучия [30], что отчасти объясняет худшее КЖ у лиц женского пола. Работы других авторов подтверждают расхождения в КЖ между представителями различных гендерных групп, связанные с социально-демографическими, поведенческими [31] и клиническими аспектами [32].

Особый интерес представляет ухудшение социального функционирования у пациентов, состоящих в браке, после перенесенного COVID-19. Считается, что социальные связи внутри семьи способствуют снижению негативного аффекта и повышению удовлетворенности жизнью [33], чему противоречат полученные нами результаты. Поскольку супружеские отношения рассматриваются как близкие контакты между людьми, которые подразумевают наличие согласованных ценностей, целей и норм поведения и, как следствие, совместных действий и их результата, требующих определенных усилий и труда для их поддержания [34], возможно предположить, что взаимодействие с партнером и другими членами семьи в состоянии нездоровья пациента является чрезмерной нагрузкой. R. Shah с соавт. при изучении функционирования семейных систем в период пандемии наблюдали среди переболевших членов семьи изменения в совместном времяпровождении, пищевом поведении, сне и сексуальной активности, что оказало негативное влияние на КЖ [35]. Следовательно, тяжесть психологического и физического состояний у лиц, перенесших COVID-19, оказывает негативное влияние на социальные взаимодействия внутри семьи.

Положительное восприятие физической составляющей КЖ пациентами, которые заняты регулярной трудовой деятельностью, вероятнее всего обусловлено финансовым преимуществом [36] и независимостью [37]. Находит объяснение и снижение показателей КЖ у пациентов, которые испытывают трудности с регулярным заработком из-за пандемии или потеряли рабочее место. В таких ситуациях наблюдается повышенная стрессовая нагрузка, приводящая к избегающему поведению и использованию эмоционально-фокусированных стратегий совладания [38].

Таким образом, очевидно, что на психоэмоциональное состояние и КЖ в первые месяцы после перенесенного COVID-19 оказывают влияние обстоятельства, связанные с пандемией, и общая тяжесть соматического состояния здоровья. При этом и распространенность нарушений психоэмоциональной сферы, и снижение физического и психологического аспектов КЖ свидетельствуют о необходимости комплексной диагностики пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, включающей исследование психологической плоскости. Для полноценного понимания и выделения основных факторов, связанных с формированием нарушений психоэмоциональной сферы и ухудшением КЖ, необходим более глубокий анализ данных.

Ограничения исследования. В работе отсутствуют данные о психоэмоциональном состоянии и качестве жизни обследованных на период госпитализации и до заболевания COVID-19. Во-вторых, выборка пациентов ограничена жителями Тюменской области. В-третьих, отсутствует сопоставление полученных результатов с условно нормативными данными по популяции и группой сравнения. Также клинические аспекты психического здоровья не подтверждены врачом-психиатром, что свидетельствует о субъективной тяжести симптоматики.

Заключение

Признаки тревоги и депрессии характерны для 1/3 пациентов через 3 мес. после пневмонии, обусловленной COVID-19. Более выраженная тяжесть перенесенной пневмонии и наличие ССЗ оказывают негативное влияние на физический аспект КЖ. В целом КЖ было ниже у женщин при наличии у них более выраженных нарушений психоэмоциональной сферы. Фактором, улучшающим физический компонент КЖ, определено наличие регулярной трудовой деятельности. Социальная активность после COVID-19 была ниже у пациентов, состоящих в браке.

Конфликт интересов

О.А. Гуськова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.И. Ярославская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Ю. Приленский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.И. Петелина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гуськова Ольга Александровна, медицинский психолог, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8552-1646

Ярославская Елена Ильинична, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией инструментальной диагностики Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1436-8853

Приленский Борис Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой медицинской психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5449-5008

Петелина Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертонии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6251-4179

Author Information Form

Gus'kova Olga A., Medical psychologist, Junior Researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8552-1646

Yaroslavskaya Elena I., PhD, Professor, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1436-8853

Prilenskij Boris Y., PhD, Professor, Head of the Department of Medical Psychology and Pedagogy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5449-5008

Petelina Tatyana I., PhD, Leading Researcher at the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiological Research Center – branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6251-4179

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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

2. Meije Y., Duarte-Borges A., Sanz X., Clemente M., Ribera A., Ortega L., González-Pérez R., Cid R., Pareja J., Cantero I., Ariño M., Sagués T., LLaberia J., Ayestarán A., Fernández-Hidalgo N., Candás-Estébanez B.; Hospital de Barcelona COVID-19 team. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. Clin Microbiol Infect. 2021;27(8):1151-1157. doi:10.1016/j.cmi.2021.04.002

3. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1115-1117. doi:10.1016/S1473-3099(20)30701-5

4. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J.,

Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8

5. Щелкова О.Ю., Яковлева М.В., Усманова Е.Б., Сушенцов Е.А., Софронов Д.И. Психологическая адаптация и качество жизни пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с онкологическим заболеванием. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2022;56(1):79-94. doi:10.31363/2313-7053-2022-56-1-79-94

6. Hennessy C. H., Moriarty D. G., Zack M. M., Scherr P. A., Brackbill R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. Public health reports. 1994); 109(5): 665–672.

7. Instructions for Patient Health Questionnaire (PHQ) and GAD-7 Measures Available at: https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10016261/f/201412/instructions.pdf (accessed 23.12.2023)

8. Абабков В. А., Барышникова К., Воронцова-Венгер О. В., Горбунов И. А., Капранова С. В., Пологаева Е. А., Стуклов К. А. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика. 2016;2:6-15. doi:10.21638/11701/spbu16.2016.202

9. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi: 10.18087/cardio.2475

11. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786

12. Bourmistrova N. W., Solomon T., Braude P., Strawbridge R., Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. Journal of affective disorders. 2022; 299:118–125. doi:10.1016/j.jad.2021.11.031

13. Robinson-Agramonte M.A., Gonçalves C.A., Noris-García E., Préndes Rivero N., Brigida A.L., Schultz S., Siniscalco D., García García R.J. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. World J Psychiatry. 2021;11(7):347-354. doi:10.5498/wjp.v11.i7.347.

14. Dubey S., Biswas P., Ghosh R., Chatterjee S., Dubey M.J., Chatterjee S., Lahiri D., Lavie C.J. Psychosocial impact of COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):779-788. doi:10.1016/j.dsx.2020.05.035

15. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020;395(10227):912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8

16. О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, Т.Н. Зверева, А.М. Кочергина. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (2): 17-28. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28

17. Jha M.K., Qamar A., Vaduganathan M., Charney D.S., Murrough J.W. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1827-1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041

18. Shao M., Lin X., Jiang D., Tian H., Xu Y., Wang L., Ji F., Zhou C., Song X., Zhuo C. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. Psychiatry Res. 2020;285:112802. doi:10.1016/j.psychres.2020.112802

19. Sbirkov Y., Dzharov V., Todorova K., Hayrabedyan S., Sarafian V. Endothelial inflammation and dysfunction in COVID-19. VASA. 2022;51(2):62-70. doi:10.1024/0301-1526/a000991

20. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):215-229. doi:10.1038/nrcardio.2017.189

21. Lim S.L., Woo K.L., Lim E., Ng F., Chan M.Y., Gandhi M. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in patients with cardiovascular disease: a multi-ethnic Asian study. Health Qual Life Outcomes. 2020;18(1):387. doi:10.1186/s12955-020-01640-5

22. Chatzinikolaou A., Tzikas S., Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. Cureus. 2021;13(9):e17982. doi:10.7759/cureus.17982

23. Ishihara K., Izawa K.P., Noto S., Shimizu I. Changes in Physical and Mental Functions in Patients with Cardiovascular Disease During the First Two Waves of COVID-19 in Japan. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):15-19. doi:10.2174/1574887117166622011912293 9

24. McFann K., Baxter B.A., LaVergne S.M, Stromberg S., Berry K., Tipton M., Haberman J., Ladd J., Webb T.L., Dunn J.A., Ryan E.P. Quality of Life (QoL) Is Reduced in Those with Severe COVID-19 Disease, Post-Acute Sequelae of COVID-19, and Hospitalization in United States Adults from Northern Colorado. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11048. doi:10.3390/ijerph182111048

25. Tu Y., Zhang Y., Li Y., Zhao Q., Bi Y., Lu X., Kong Y., Wang L., Lu Z., Hu L. Post-traumatic stress symptoms in COVID-19 survivors: a self-report and brain imaging follow-up study. Mol Psychiatry. 2021;26(12):7475-7480. doi:10.1038/s41380-021-01223-w

26. Solomou I., Constantinidou F. Prevalence and Predictors of Anxiety and Depression Symptoms during the COVID-19 Pandemic and Compliance with Precautionary Measures: Age and Sex Matter. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(14):4924. doi:10.3390/ijerph17144924

27. Rempel J.D., Krueger C., Uhanova J., Wong S., Minuk G.Y. The Impact of Gender on Interferon-Associated Depression and Anxiety. J Interferon Cytokine Res. 2019;39(7):416-420. doi:10.1089/jir.2019.0002

28. Brown M.M., Arigo D. Changes in Life Circumstances and Mental Health Symptoms during the COVID-19 Pandemic among Midlife Women with Elevated Risk for Cardiovascular Disease. J Women Aging. 2021:1-12. doi:10.1080/08952841.2021.1967654

29. Bangasser D.A., Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. Nat Rev Neurosci. 2021;22(11):674-684. doi:10.1038/s41583-021-00513-0

30. Wu M., Li J.C., Yu C.Q., Chen Y.P., Lyu J., Guo Y., Bian Z., Tan Y.L., Pei P., Chen J.S., Chen Z.M., Li L.M.; China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. [Gender differences in stressful life events and depression in Chinese adults aged 30-79 years]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2017;38(11):1449-1453. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.002

31. Louzado J.A., Lopes Cortes M., Galvão Oliveira M., Moraes Bezerra V., Mistro S., Souto de Medeiros D., Arruda Soares D., Oliveira Silva K., Nicolaevna Kochergin C., Honorato Dos Santos de Carvalho V.C., Wildes Amorim W., Serrate Mengue S. Gender Differences in the Quality of Life of Formal Workers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(11):5951. doi:10.3390/ijerph18115951

32. Liu W., Wu Q., Mao B., Jiang H. Gender difference in the association between cough severity and quality of life among patients with postinfectious cough. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1):34. doi:10.1186/s12955-021-01680-5

33. Tough H., Siegrist J., Fekete C. Social relationships, mental health and wellbeing in physical disability: a systematic review. BMC Public Health. 2017;17(1):414. doi:10.1186/s12889-017-4308-6

34. Kosheleva Ju. P. Significant relations: significant other or loved one? Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo lingvisticheskogo universiteta. 2015;8(719): 105-113. (In Russian)

35. Shah R., Ali F.M., Nixon S.J., Ingram J.R., Salek S.M., Finlay A.Y. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and family members: a cross-sectional international online survey. BMJ Open. 2021;11(5):e047680. doi:10.1136/bmjopen-2020-047680

36. Zbierowski P. Well-being of entrepreneurs—International comparison based on gem data. J. Posit. Manag. 2014;5:89–100. doi:10.12775/JPM.2014.026

37. Charles-Leija H., Rodríguez R., Ramírez A., Aguirre J. Entrepreneurs in Mexico, an approach to their quality of life. Dimens. Empresarial. 2019;17:29–39. doi:10.15665/dem.v17i3.1646

38. Chee M.J., Koziel Ly N.K., Anisman H., Matheson K. Piece of Cake: Coping with COVID-19. Nutrients. 2020;12(12):3803. doi:10.3390/nu12123803

REFERENCES

1. 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)

2. Meije Y., Duarte-Borges A., Sanz X., Clemente M., Ribera A., Ortega L., González-Pérez R., Cid R., Pareja J., Cantero I., Ariño M., Sagués T., LLaberia J., Ayestarán A., Fernández-Hidalgo N., Candás-Estébanez B.; Hospital de Barcelona COVID-19 team. Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. Clin Microbiol Infect. 2021;27(8):1151-1157. doi:10.1016/j.cmi.2021.04.002

3. Yelin D., Wirtheim E., Vetter P., Kalil A.C., Bruchfeld J., Runold M., Guaraldi G., Mussini C., Gudiol C., Pujol M., Bandera A., Scudeller L., Paul M., Kaiser L., Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020;20(10):1115-1117. doi:10.1016/S1473-3099(20)30701-5

4. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., Luo J., Huang Z., Tu S., Zhao Y., Chen L., Xu D., Li Y., Li C., Peng L., Li Y., Xie W., Cui D., Shang L., Fan G., Xu J., Wang G., Wang Y., Zhong J., Wang C., Wang J., Zhang D., Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8

5. Shchelkova O.Yu., Iakovleva M.V., Usmanova E.B., Sushentsov E.A., Sofronov D.I. Psychological adaptation and quality of life of patients who underwent lower limb amputation due to cancer. V.M. Bekhterev Review Of Psychiatry And Medical Psychology. 2022;56(1):79-94. doi:10.31363/2313-7053-2022-56-1-79-94 (In Russian)

6. Hennessy C. H., Moriarty D. G., Zack M. M., Scherr P. A., Brackbill R. Measuring health-related quality of life for public health surveillance. Public health reports. 1994); 109(5): 665–672.

7. Instructions for Patient Health Questionnaire (PHQ) and GAD-7 Measures Available at: https://www.phqscreeners.com/images/sites/g/files/g10016261/f/201412/instructions.pdf (accessed 23.12.2023)

8. Ababkov V. A., Barisnikov K., Vorontzova-Wenger O. V., Gorbunov I. A., Kapranova S. V., Pologaeva E. A., Stuklov K. A. Validation of the Russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress–10". Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology. Education. 2016;2:6–15. doi:10.21638/11701/spbu16.2016.202 (In Russian)

9. Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30(6):473-83.

10. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–158. doi: 10.18087/cardio.2475 (In Russian)

11. 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)

12. Bourmistrova N. W., Solomon T., Braude P., Strawbridge R., Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. Journal of affective disorders. 2022; 299:118–125. doi:10.1016/j.jad.2021.11.031

13. Robinson-Agramonte M.A., Gonçalves C.A., Noris-García E., Préndes Rivero N., Brigida A.L., Schultz S., Siniscalco D., García García R.J. Impact of SARS-CoV-2 on neuropsychiatric disorders. World J Psychiatry. 2021;11(7):347-354. doi:10.5498/wjp.v11.i7.347.

14. Dubey S., Biswas P., Ghosh R., Chatterjee S., Dubey M.J., Chatterjee S., Lahiri D., Lavie C.J. Psychosocial impact of COVID-19. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):779-788. doi:10.1016/j.dsx.2020.05.035

15. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S., Greenberg N., Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020;395(10227):912-920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8

16. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M.. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (2): 17-28.()] doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28 (In Russian)

17. Jha M.K., Qamar A., Vaduganathan M., Charney D.S., Murrough J.W. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(14):1827-1845. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.041

18. Shao M., Lin X., Jiang D., Tian H., Xu Y., Wang L., Ji F., Zhou C., Song X., Zhuo C. Depression and cardiovascular disease: Shared molecular mechanisms and clinical implications. Psychiatry Res. 2020;285:112802. doi:10.1016/j.psychres.2020.112802

19. Sbirkov Y., Dzharov V., Todorova K., Hayrabedyan S., Sarafian V. Endothelial inflammation and dysfunction in COVID-19. VASA. 2022;51(2):62-70. doi:10.1024/0301-1526/a000991

20. Kivimäki M., Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):215-229. doi:10.1038/nrcardio.2017.189

21. Lim S.L., Woo K.L., Lim E., Ng F., Chan M.Y., Gandhi M. Impact of COVID-19 on health-related quality of life in patients with cardiovascular disease: a multi-ethnic Asian study. Health Qual Life Outcomes. 2020;18(1):387. doi:10.1186/s12955-020-01640-5

22. Chatzinikolaou A., Tzikas S., Lavdaniti M. Assessment of Quality of Life in Patients With Cardiovascular Disease Using the SF-36, MacNew, and EQ-5D-5L Questionnaires. Cureus. 2021;13(9):e17982. doi:10.7759/cureus.17982

23. Ishihara K., Izawa K.P., Noto S., Shimizu I. Changes in Physical and Mental Functions in Patients with Cardiovascular Disease During the First Two Waves of COVID-19 in Japan. Rev Recent Clin Trials. 2022;17(1):15-19. doi:10.2174/1574887117166622011912293

24. McFann K., Baxter B.A., LaVergne S.M, Stromberg S.,

Berry K., Tipton M., Haberman J., Ladd J., Webb T.L., Dunn J.A., Ryan E.P. Quality of Life (QoL) Is Reduced in Those with Severe COVID-19 Disease, Post-Acute Sequelae of COVID-19, and Hospitalization in United States Adults from Northern Colorado. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(21):11048. doi:10.3390/ijerph182111048

25. Tu Y., Zhang Y., Li Y., Zhao Q., Bi Y., Lu X., Kong Y., Wang L., Lu Z., Hu L. Post-traumatic stress symptoms in COVID-19 survivors: a self-report and brain imaging follow-up study. Mol Psychiatry. 2021;26(12):7475-7480. doi:10.1038/s41380-021-01223-w

26. Solomou I., Constantinidou F. Prevalence and Predictors of Anxiety and Depression Symptoms during the COVID-19 Pandemic and Compliance with Precautionary Measures: Age and Sex Matter. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(14):4924. doi:10.3390/ijerph17144924

27. Rempel J.D., Krueger C., Uhanova J., Wong S., Minuk G.Y. The Impact of Gender on Interferon-Associated Depression and Anxiety. J Interferon Cytokine Res. 2019;39(7):416-420. doi:10.1089/jir.2019.0002

28. Brown M.M., Arigo D. Changes in Life Circumstances and Mental Health Symptoms during the COVID-19 Pandemic among Midlife Women with Elevated Risk for Cardiovascular Disease. J Women Aging. 2021:1-12. doi:10.1080/08952841.2021.1967654

29. Bangasser D.A., Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. Nat Rev Neurosci. 2021;22(11):674-684. doi:10.1038/s41583-021-00513-0

30. Wu M., Li J.C., Yu C.Q., Chen Y.P., Lyu J., Guo Y., Bian Z., Tan Y.L., Pei P., Chen J.S., Chen Z.M., Li L.M.; China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. [Gender differences in stressful life events and depression in Chinese adults aged 30-79 years]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2017;38(11):1449-1453. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.11.002

31. Louzado J.A., Lopes Cortes M., Galvão Oliveira M., Moraes Bezerra V., Mistro S., Souto de Medeiros D., Arruda Soares D., Oliveira Silva K., Nicolaevna Kochergin C., Honorato Dos Santos de Carvalho V.C., Wildes Amorim W., Serrate Mengue S. Gender Differences in the Quality of Life of Formal Workers. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(11):5951. doi:10.3390/ijerph18115951

32. Liu W., Wu Q., Mao B., Jiang H. Gender difference in the association between cough severity and quality of life among patients with postinfectious cough. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1):34. doi:10.1186/s12955-021-01680-5

33. Tough H., Siegrist J., Fekete C. Social relationships, mental health and wellbeing in physical disability: a systematic review. BMC Public Health. 2017;17(1):414. doi:10.1186/s12889-017-4308-6

34. Kosheleva Ju. P. Significant relations: significant other or loved one? Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo lingvisticheskogo universiteta. 2015;8(719): 105-113. (In Russian)

35. Shah R., Ali F.M., Nixon S.J., Ingram J.R., Salek S.M., Finlay A.Y. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and family members: a cross-sectional international online survey. BMJ Open. 2021;11(5):e047680. doi:10.1136/bmjopen-2020-047680

36. Zbierowski P. Well-being of entrepreneurs—International comparison based on gem data. J. Posit. Manag. 2014;5:89–100. doi:10.12775/JPM.2014.026

37. Charles-Leija H., Rodríguez R., Ramírez A., Aguirre J. Entrepreneurs in Mexico, an approach to their quality of life. Dimens. Empresarial. 2019;17:29–39. doi:10.15665/dem.v17i3.1646

38. Chee M.J., Koziel Ly N.K., Anisman H., Matheson K. Piece of Cake: Coping with COVID-19. Nutrients. 2020;12(12):3803. doi:10.3390/nu12123803

Для цитирования: *Гуськова О.А., Ярославская Е.И., Приленский Б.Ю., Петелина Т.И. Ассоциации качества жизни с психологическим состоянием, нарушениями сердечно-сосудистой системы и особенностями течения инфекционной пневмонии через 3 месяца после COVID-19. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 16-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-16-27*

To cite: *Gus'kova O.A., Yaroslavskaya E.I., Prilenskij B.Yu., Petelina T.I. Associations between quality of life with psychological state, disorders of the cardiovascular system and peculiarities of infectious pneumonia 3 months after COVID-19. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 16-27. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-16-27*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35

ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАННЕМ ПОСТИНСУЛЬТНОМ ПЕРИОДЕ ПО ДАННЫМ БЕСКОНТРАСТНОЙ ПЕРФУЗИОННОЙ МРТ

Ю.А. Станкевич, В.В. Попов, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Бесконтрастная перфузионная МР-последовательность pCASL (pseudocontinuous arterial spin labeling) представляет собой функциональную методику, позволяющую количественно оценить и проследить динамику изменений мозгового кровотока в раннем постинсультном периоде. При этом отмечается изменение показателей перфузии не только в очаге ишемического инсульта, но и в визуально интактных областях ипси- и контралатерального полушарий головного мозга, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только зоны кровоснабжения, но и мозга в целом. Полученные данные о динамике перфузии, верифицированные результатами когнитивных тестов, открывают перспективу комплексного изучения инсульта как сложного заболевания головного мозга с возможностью прогностической оценки реабилитации.

Цель	Оценить динамику микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде с помощью бесконтрастной перфузионной МРТ.
Материалы и методы	Проведена МРТ головного мозга 42 пациентам в динамике на 1–3-и, 7–10-е сутки и спустя 3 мес. после манифестации острого ишемического инсульта. Исследования выполнены на МР-томографе Philips Ingenia (Philips, Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл с использованием рутинного протокола (DWI-EPI, 3D FLAIR-SPIR, T2-TSE, T1W_3D_TFE), дополненного последовательностью бесконтрастной МР-перфузии pseudocontinuous arterial spin labeling (pCASL). Оценка изменений тканевой микроциркуляции проведена в четырех супратенториальных локализациях головного мозга: в очаге ишемии и контралатеральном участке, а также в визуально неповрежденном белом веществе ипси- и контралатерального полушарий.
Результаты	В очаге острой ишемии определено повышение значений перфузии от первого ко второму исследованию с 19,86 ± 5,69 до 27,57 ± 4,86 мл/100г/мин соответственно, что связано с началом инфузионной терапии, местными воспалительными и компенсаторными реперфузионными реакциями. К третьему исследованию отмечено снижение значений перфузии до 14,48 ± 3,66 мл/100г/мин (t-тест Стьюдента, $p < 0,05$), что соответствует кистозно-атрофической трансформации пораженной зоны. Вне очага инсульта наблюдался рост перфузионных показателей визуально неповрежденного белого вещества ипси- и контралатерального полушарий с гипо- до нормоперфузии от первого к третьему наблюдению. Таким образом, зарегистрировано достоверное снижение ($p < 0,001$) тканевого кровотока (на 54% для 1-го, 38% для 2-го, 67% для 3-го исследований) в очаге ишемии относительно интактных отделов головного мозга.
Заключение	Методика ASL позволяет оценивать динамику церебральной перфузии раннего постинсультного периода как в очаге ишемии, так и в визуально интактных отделах, однако требует дополнительного пре- и постпроцессинга данных для получения количественных значений. При этом отмечается изменение показателей перфузии не только в очаге ишемического инсульта, но и в визуально интактных областях ипси- и контралатерального полушарий

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Станкевич, stankevich@tomo.nsc.ru; адрес: ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090*

Corresponding author: *Yulia A. Stankevich, stankevich@tomo.nsc.ru; address: 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090*

головного мозга, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только бассейна кровоснабжения, но и мозга в целом.

Ключевые слова Перфузионная МРТ • Острый ишемический инсульт • Церебральная перфузия

Поступила в редакцию: *01.11.2023;* ***поступила после доработки:*** *06.12.2023;* ***принята к печати:*** *10.01.2024*

DYNAMIC ASSESSMENT OF CEREBRAL PERFUSION BLOOD FLOW IN THE EARLY POST-STROKE PERIOD ACCORDING TO NON-CONTRAST MRI DATA

Yu.A. Stankevich, V.V. Popov, L.M. Vasilkiv, A.A. Tulupov

Institute "International Tomografic Center" of the Siberian Branch of the RAS, 3A, Institutskaya St. Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• The non-contrast perfusion MR sequence pCASL (pseudocontinuous arterial spin labeling) is a technique that allows specialist to quantify and trace the changes in cerebral blood flow in the early post-stroke period. At the same time, there is a change in perfusion indices not only in the ischemic stroke area, but also in visually intact areas of the ipsilateral and contralateral hemispheres of the brain, which indicates the involvement of the blood supply area and the brain as a whole in the pathological process. The obtained data on the dynamics in perfusion, verified by the results of cognitive tests, open up the prospect of a comprehensive study of stroke as a complex brain disease with the possibility of predictive assessment of rehabilitation.

Aim To assess the dynamics of microcirculatory changes in the brain in the early post-stroke period by non-contrast perfusion MRI.

Methods The study included 42 patients with acute ischemic stroke. The patients were examined by 3T MRI using the following sequences: DWI-EPI, 3D FLAIR-SPIR, T2-TSE, T1W 3D-TFE, and pseudocontinuous arterial spin labeling (pCASL) on 1–3 days, 7–10 days and 3 months later after the manifestation of acute ischemic stroke. The cerebral blood flow (CBF) was obtained in 4 supratentorial regions of the brain: in the ischemic stroke and contralateral areas, as well as in a visually intact area of the ipsilateral and contralateral hemispheres (mL/100g/min).

Results In the ischemic stroke area, CBF increased from 19.86 ± 5.69 (mean + Std) to 27.57 ± 4.86 by first to the second examination, which was associated with the infusion therapy, local inflammatory response and compensatory reperfusion. By the 3rd examination CBF decreased to 14.48 ± 3.66 (Student t-test, $p < 0.05$), which reflects cystic and atrophic transformation of the affected area. In visually intact white matter of the ipsilateral and contralateral hemispheres, CBF increased from hypoperfused to normoperfused from the first to the third examination. There was a significant decrease ($p < 0.001$) in tissue blood flow (by 54% for the 1st, 38% for the 2nd, 67% for the 3rd examination) in the ischemia area relative to intact parts of the brain.

Conclusion The pCASL allowed us to assess CBF in the post-stroke period in the ischemic area and in visually intact area, nevertheless, it requires additional pre- and postprocessing of data to obtain quantitative values. At the same time, we observed changes in perfusion in the ischemic stroke area, and in the visually intact areas of the ipsilateral and contralateral hemispheres of the brain, indicating the involvement of the cerebral blood flow and brain as a whole in the pathological process.

Keywords Perfusion MRI • Acute ischemic stroke • Cerebral perfusion

Received: *01.11.2023;* ***received in revised form:*** *06.12.2023;* ***accepted:*** *10.01.2024*

Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография
ASL – маркировка артериального спина (arterial spin labeling)
pCASL – псевдонепрерывная маркировка артериального спина (pseudocontinuous arterial spin labeling)

Введение

Ишемический инсульт относится к социально значимым заболеваниям вследствие широкой распространенности, высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1]. Несмотря на достаточную изученность вопросов этиопатогенеза течения ишемического поражения головного мозга и развитие современных методик нейровизуализации, появляются новые актуальные вопросы церебрального кровотока. Эти вопросы связаны с реактивными изменениями головного мозга в целом как ответ на ишемическое поражение с постинсультными механизмами нейропластичности и перспективами оценки эффективности реабилитации.

Диагностика острого ишемического инсульта методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) представляет собой рутинную практику диагностических отделений. Современные методики МРТ позволяют оценивать изменения головного мозга не только структурно, но и функционально [2]. Одной из таких методик является последовательность ASL (arterial spin labeling, маркировка артериального спина), позволяющая оценивать перфузионные церебральные характеристики [3]. Регистрируемое несоответствие перфузионных свойств тканей характеризует динамику течения ишемического поражения головного мозга на фоне проводимого лечения. ASL имеет определенные преимущества в сравнении с другими методиками: неивазивность проведения процедуры, отсутствие материальных и временных затрат на использование контрастных препаратов, возможность неоднократного повторения исследования, отсутствие осложнений при наличии почечной недостаточности у пациентов. ASL-последовательность основана на использовании эндогенных водных спинов как индикатора перфузии [4]. Путем применения нескольких радиочастотных импульсов для инвертирования протонов крови регистрируют два вида изображений с контрольными и «меченными» спинами, а в результате их субтракции и при учете протонной плотности получается изображение перфузии исследуемой области [5, 6].

Метод ASL особо востребован в изучении из-за ряда преимуществ в сравнении с другими методиками: неивазивность проведения процедуры, отсутствие материальных и временных затрат на использование контрастных препаратов, возможность неоднократного повторения исследования, отсутствие осложнений при наличии почечной недостаточности у пациентов [7]. Однако при этом методика имеет недостатки в виде чувствительности к артефактам движения, металлоконструкций, относительно низкого пространственного разрешения и трудности получения количественных данных, что требует дополнительного пре- и постпроцессинга данных.

Цель исследования – изучить возможности перфузионной МРТ в динамической оценке микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде.

Материалы и методы

В федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН) было направлено 122 пациента с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Больные подписывали добровольное информированное согласие. Исследование проведено при поддержке этического комитета МТЦ СО РАН. Для верификации острого нарушения мозгового кровообращения выполнены обследования на МР-томографе Philips Ingenia (Philips, Нидерланды) с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл по следующему протоколу: DWI-EPI, 3D FLAIR-SPIR, T2-TSE, T1W_3D_TFE. Пациенты с верифицированным диагнозом ишемического острого нарушения мозгового кровообращения по результатам рутинного МР-протокола включены в исследование с трехкратным динамическим наблюдением и выполнением расширенного протокола с дополнением последовательности pCASL (pseudocontinuous arterial spin labeling, псевдонепрерывная маркировка артериального спина). Методика pCASL проведена с использованием следующих параметров: TR – 4 550; TE – 16; количество срезов – 20; матрица – 88 × 88 × 20; FOV – 240 × 240 × 119; Voxel – 2,75; 2,75; 5 мм. Трехкратное динамическое обследование на 1–3, 7–10-е сутки и спустя 3 мес. после манифестации острого ишемического инсульта прошли 23 пациента. Больные выбывали из динамического наблюдения в связи с ухудшением клинического состояния, переводом в другие лечебные учреждения, отказом от добровольного участия.

Расчет перфузионных значений проводился в четырех областях: очаг ишемии и интактная область в ипсилатеральном полушарии и два симметричных соответственных участка в контралатеральном полушарии. Построение карт перфузии на основании DICOM-данных pCASL, получение значений

перфузии проводили на основе библиотеки инструментов для анализа FSL. Для препроцессинга изображений использован пакет MRIcroGL (конвертирование в NIfTI-формат). Процессинг изображений: калибровка с протонной плотностью, реслайсинг и корегистрация с T1-изображениями, также коррекция движений осуществлялась при помощи FSL – BASIL и пакета SPM12 платформы MATLAB с учетом технических характеристик проведенных исследований.

Статистический анализ. Статистическая обработка выполнена в программах STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Microsoft Excel в пакете Microsoft Office (Microsoft, Corp., США). Проверку нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, а также построением нормальных вероятностных графиков, оценки асимметрии, эксцесса и стандартной ошибки асимметрии, эксцесса. После определения нормальности распределения использовали параметрическую статистику t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Статистически значимым принимали значения $p < 0,05$.

Результаты

Из всех пациентов у 42 (35%) диагноз острого ишемического инсульта верифицирован на 1–3-и сутки (первое наблюдение). Повторное обследование на 7–10-е сутки после инсульта (второе наблюдение) прошло 40 (33%) человек, 2 человека выбыли из исследования на данном этапе в связи с переводом в другое лечебное учреждение. Третье обследование через 3–4 мес. (третье наблюдение) после инсульта прошли 23 (19%) пациента, 17 человек отказались от добровольного участия в повторном проведении МР-исследования.

По результатам трех исследований были получены перфузионные карты церебрального кровотока в каждое из наблюдений, оцененные в мл/100г/мин в различных областях головного мозга.

Обнаружено, что в очаге инсульта происходит повышение значений перфузии от первого исследования (1–3-и сутки) с 19,86 ± 5,69 мл/100г/мин ко второму приему (7–10 дней) до 27,57±4,86 мл/100г/мин, однако оставаясь в пределах низких значений перфузии. К третьему исследованию (3-й месяц) мы наблюдаем падение CBF до значений ниже исходных – до 14,48 ± 3,66 мл/100г/мин. Получены достоверные различия между 1–2, 2–3 и 1–3-м исследованиями по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$) (рис. 1).

В то же время проанализированы данные перфузии в контралатеральной очагу инсульта области и выявлено, что на протяжении всех трех приемов наблюдался рост показателей CBF (*таблица*). В симметричном контралатеральном участке отмечена гипоперфузия со значениями 38,00 ± 6,19 мл/100г/мин на первом исследовании, повышающаяся ко второму (39,64 ± 5,15 мл/100г/мин) и до-

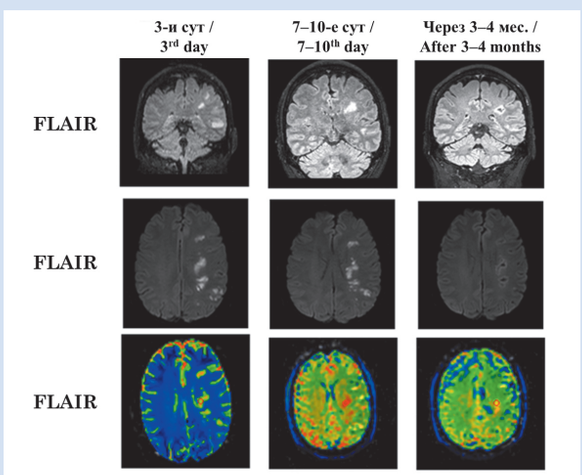


Рисунок 1. МР-изображения (FLAIR, DWI, ASL) пациента *П.*, 44 года, острое нарушение мозгового кровообращения на 3-и, 7–10-е сутки и спустя 3–4 мес. после постановки диагноза. Выделенная красная зона на последовательности ASL – анализируемая область динамического исследования

Figure 1. MR images (FLAIR, DWI, ASL) of patient P., 44 years old, stroke on the 3rd, 7–10th day and 3–4 months after diagnosis. The highlighted red zone on the ASL sequence is the analyzed area

Значения CBF интактного белого вещества ипси- и контралатерального полушарий на 1–3-и сутки (первое исследование), спустя 7 дней (второе исследование) и 3 мес. (третье исследование). Различия между 1–2, 1–3, 2–3-м исследованиями интактной области испилатерального полушария достоверны ($p < 0,05$). Различия между 1–2 и 1–3-м исследованиями контралатерального полушария достоверны ($p < 0,05$). Между 2-м и 3-м приемом различий нет ($p > 0,05$)
CBF values of intact white matter of the ipsilateral and contralateral hemispheres on day 1–3 (1st examination), after 7 days (2nd examination) and 3 months (3rd examination). The differences between 1–2, 1–3, 2–3 examinations of the intact region of the ipsilateral hemisphere are significant ($p < 0.05$). The differences between 1–2 and 1–3 examinations of the contralateral hemisphere are significant ($p < 0.05$). There are no differences between 2–3 examinations ($p > 0.05$)

Показатель / Indicator	1-е исследование / 1st examination	2-е исследование / 2nd examination	3-е исследование / 3rd examination	Достоверность / Certainty (p)
	мл/100г/мин / mL/100g/min			
CBF ипсилатерального полушария / Ipsilateral hemisphere	38,37 ± 4,99	39,75 ± 5,19	41,47 ± 5,01	1–2, 1–3-е исследования / examination – $p < 0,001$
CBF контралатерального полушария / Contralateral hemisphere	43,97 ± 4,69	45,09 ± 3,33	44,67 ± 3,37	1–2, 1–3-е исследовани / examination – $p < 0,001$

Примечание: *CBF – мозговой кровоток.*
Note: *CBF – cerebral blood flow.*

ходя до нормоперфузии (40,02 ± 4,52 мл/100г/мин) к третьему. Различия между исследованиями 1–2 и 1–3 достоверны ($p < 0,05$). Между 2–3-м приемом различий нет ($p > 0,05$, t-критерий Стьюдента). Кроме того, получены значения CBF трех исследований в интактном белом веществе ипси- и контралатерального полушарий (см. *таблицу*).

В динамике в ипси- и контралатеральном полушариях отмечена тенденция роста значений перфузионных показателей до нормальных. При этом зарегистрировано преобладание перфузионных показателей интактного белого вещества в контралатеральном полушарии с более выраженным ростом от 1-го к 3-му исследованиям. Различия между 1–2, 1–3, 2–3-м исследованиями интактной области ипсилатерального полушария достоверны ($p < 0,05$). Различия между 1–2-м и 1–3-м исследованиями контралатерального полушария достоверны ($p < 0,05$). Между 2-м и 3-м приемом различий нет ($p > 0,05$). Методика ASL позволяет количественно оценивать динамику церебральной перфузии раннего постинсультного периода с регистрацией достоверного снижения ($p < 0,001$) тканевого кровотока (на 54% для 1-го, 38% для 2-го, 67% для 3-го исследований) в очаге ишемии относительно интактных отделов головного мозга (рис. 2). Локально в очаге ишемии определено достоверное нарастание значений перфузии во втором (7–10 день) и снижение в третьем (3–4-й месяц) наблюдениях относительно первого, что связано с началом инфузионной терапии, местными воспалительными реакциями и кистозно-дистрофической трансформацией зоны инсульта соответственно.

Обсуждение

В результате исследования обнаружено повышение перфузионных показателей в очаге ишемии на 7–10-е сутки наблюдения. Это, вероятно, связано с компенсаторным механизмами усиления микроциркуляции на фоне реперфузионной терапии, а также местными воспалительными реакциями в области ишемии, в результате которых происходит нарушение гематоэнцефалического барьера, повышение проницаемости сосудов и экстравазация жидкостного компонента, что приводит к завышению показателей перфузии во втором наблюдении. Данное свойство методики описывалось в 2011 г. авторами Y. Tanaka, T. Nagaoka и др. [8], которые отмечали, что ишемическая гиперперфузия является следствием нарушения гематоэнцефалического барьера и увеличения проницаемости сосудов. Также в 2015–2023 гг. опубликован ряд статей, согласно которым после успешного внутривенного тромболизиса могут появляться зоны гиперперфузии, в том числе в зонах изначальной гипоперфузии [9–11]. Таким образом, повышение перфузионных показателей в очаге ишемии на 7–10-е сутки наблюдения, вероятно, связано как с результатом терапевтических мероприятий, так и с этиопатогенетическими механизмами течения ишемического инсульта. К 3-му исследованию (3–4-й мес.) значения перфузии в очаге ишемии снижается вплоть до гипоперфузии, что соответствует изменениям очага поражения в дистрофическом или кистозном направлении. Схожие данные получили в 2022 г. K.W. Nam и коллеги, обследовав 134 пациента с ишемическими инсультами. Авторы отметили достоверное снижении перфузии в очаге ишемии после 7–10-го дня исследования [12]. В остальных исследуемых визуально интактных областях наблюдается изменение перфузионных показателей на всем протяжении исследования с гипо- или нормоперфузии на этапе вхождения в эксперимент и вплоть до нормоперфузии спустя 3 мес., что свидетельствует о вовлечении в процесс не только зоны ишемии, но и головного мозга как органа в целом. Данные значения постинсультных микроциркуляторных изменений головного мозга получены для пациентов с закономерным течением ишемического инсульта и положительной клинической динамикой на фоне проводимой консервативной терапии.

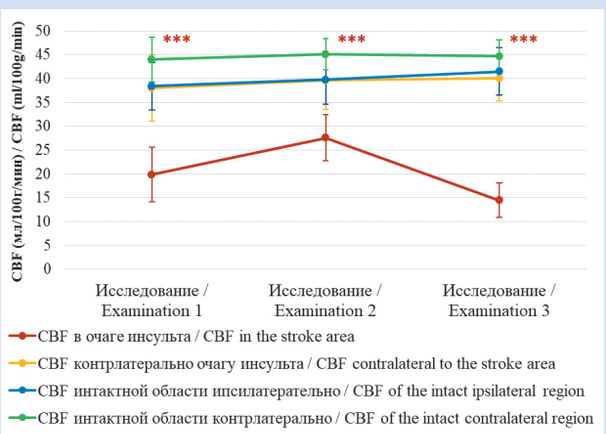


Рисунок 2. Изменения CBF в областях головного мозга от 1-го к 3-му исследованию (*** $p < 0,001$)
Примечание: *CBF – мозговой кровоток.*
Figure 2. Changes in CBF in brain regions from the 1st to the 3rd study (*** $p < 0.001$)
Note: *CBF – cerebral blood flow.*

Кроме этого, методика обладает сложным алгоритмом количественного простпроцессинга, который представляет собой трудности как в установке программного обеспечения (FSL), поддерживаемого только на операционных системах по типу Linux или MacOS со множеством дополнительных пакетных программ, так и на самих этапах постобработки. Так, например, корегистрация с T1-взвешенными изображениями должна происходить только при условии, что ASL и T1-взвешенные изображения сняты в одной геометрии, кроме этого, в целях минимизации артефактов от движения рекомендуется осуществлять съемку данных методик друг за другом, минимизируя время возможного движения

пациента. Существующие сложности выполнения и постобработки изображений требуют высокой квалификации специалиста и опыта работы с FSL. Современные мировые исследования указывают несколько вариантов оценки количественных значений CBF в головном мозге. Так, например, в 2015 г. группа авторов под руководством D.C. Alsop предложила модель количественной оценки путем математической формулы, учитывающей коэффициенты распределения мозг/кровь (в мл/г); среднюю интенсивности сигнала на контрольном и меченном изображениях; время продольной релаксации крови в секундах, эффективность мечения; интенсивность сигнала изображения, взвешенного по протонной плотности, а также задержку и продолжительность мечения [13]. Другой коллектив авторов предлагает проводить анализ данных путем использования FSL с пакетом программ TOPUP, который позволяет добиться более точных в сравнении с другими методами подсчета результатов [14]. В России ряд авторов отмечают, что подсчет абсолютных показателей перфузии требует сегментации мозгового вещества, основанной на средней интенсивности сигнала от артериальной крови. Кроме этого, исследователи рекомендуют проводить сегментацию и корегистрацию с T1-взвешенными изображениями [15].

Полученные результаты и предложенные способы количественной оценки церебральной перфузии требуют дальнейших исследований и разработок. Следует соблюдать осторожность при интерпретации данных различных методов оценки CBF в раннем постинсультном периоде.

Заключение

Методика ASL позволяет оценивать динамику церебральной перфузии раннего постинсультного периода как в очаге ишемии, так и в визуально интактных отделах, однако требует дополнительного пре- и постпроцессинга данных для получения количественных значений. При этом отмечено изменение показателей перфузии не только в очаге ишемического инсульта, но и в визуально интактных областях ипси- и контралатерального полушарий головного мозга, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс не только бассейна кровоснабжения, но и мозга в целом.

Конфликт интересов

Ю.А. Станкевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.М. Василькив заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Тулупов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Проект поддержан грантом правительства Новосибирской области молодым ученым № гр-22 от 18 сентября 2023 г.

Информация об авторах

Станкевич Юлия Александровна, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7959-5160

Попов Владимир Владимирович, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3082-2315

Василькив Любовь Михайловна, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1838-8130

Тулупов Андрей Александрович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук заведующий лабораторией МРТ-технологий федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Author Information Form

Stankevich Yulia A., PhD, Researcher, Institute "International Tomografic Center" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7959-5160

Popov Vladimir V., Junior Researcher, Institute "International Tomografic Center" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3082-2315

Vasilkiv Liubov M., PhD, Researcher, Institute "International Tomografic Center" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1838-8130

Tulupov Andrey A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of MRT Technologies, Institute "International Tomografic Center" of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

2. A.A. Tulupov, A.M. Korostyshevskaya, A.A. Savelov, Y.A. Stankevich, O.B. Bogomyakova, L.M. Vasilkiv, E.D. Petrovsky, K.V. Zhuravleva, R.Z. Sagdeev Magnetic resonance in the evaluation circulation and mass transfer in human. Russian Chemical Bulletin. 2021;70(12):2266-2277. doi: 10.1007/s11172-021-3344-7.

3. Ю.А. Станкевич, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов Особенности изменения гемодинамических характеристик магистрального и тканевого кровотока при патологической извитости внутренних сонных артерий по данным фазово-контрастной и перфузионной магнитно-резонансной томографии. Клиническая физиология кровообращения. 2019; 16(3):217-227. doi: 10.24022/1814-6910-2019-16-3-217-227.

4. Семенов С.Е., Берген Т.А., Месропян Н.А., Смагина А.В., Юркевич Е.А. Возможности применения перфузионных и диффузионных методов в диагностике солитарного повреждения белого вещества головного мозга. REJR 2019; 9(2):30- 46. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-30-46.

5. Buxton R.B., Frank L.R., Wong E.C., Siewert B., Warach S., Edelman R.R. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med 1998; 40:383–396. doi: 10.1002/mrm.1910400308.

6. Su, P., Mao, D., Liu, P., Li, Y., Pinho, M.C. Multiparametric Estimation of Brain Hemodynamics with MR Fingerprinting ASL. Magn Reson Med. 2017;78(5):1812-1823. doi: 10.1002/mrm.26587.

7. Fitch A., Arunachalam S., Lieberman A.M. Mapping Word to World in ASL: Evidence from a Human Simulation Paradigm. Cogn Sci. 2021;45(12):e13061. doi: 10.1111/cogs.13061.

8. Tanaka Y., Nagaoka T., Nair G., Ohno K., Duong T.Q. Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast CBF MRI in postischemic hyperperfusion, hypercapnia, and after mannitol injection. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(6):1403-11. doi: 10.1038/jcbfm.2010.228.

9. He Q., Li G., Jiang M., Zhou Q., Gao Y., Yan J. Predicting a Favorable (mRS 0-2) or Unfavorable (mRS 3-6) Stroke Outcome by Arterial Spin Labeling and Amide Proton Transfer Imaging in Post-Thrombolysis Stroke Patients. J Pers Med. 2023;13(2):248. doi: 10.3390/jpm13020248. .

10. Yu S., Liebeskind D.S., Dua S., Wilhalme H., Elashoff D., Qiao X.J., Alger J.R., Sanossian N., Starkman S., Ali L.K., Scalzo F., Lou X., Yoo B., Saver J.L., Salamon N., Wang D.J.; UCLA Stroke Investigators. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2015;35(4):630-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238. .

11. Huang H.-T., Li X., Wang X., Liang B., Li H., Liang J. Diffusion-weighted Imaging and Arterial Spin Labeling for Prediction of Cerebral Infarct Volume in Acute Atherothrombotic Stroke. Curr Med Imaging. 2023;19(3):271-277. doi: 10.2174/1573405618666220509205920.

12. Nam K.W., Kim C.K., Yoon B.W., Hwang I., Sohn C.H. Multiphase arterial spin labeling imaging to predict early recurrent ischemic lesion in acute ischemic stroke. Scientific Reports. 2022;12(1):1456. doi: 10.1038/s41598-022-05465-8.

13. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L., Lu H., MacIntosh B.J., Parkes L.M., Smits M., van Osch M.J., Wang D.J., Wong E.C., Zaharchuk G. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197. 2014.

14. Madai V.I., Martin S.Z., von Samson-Himmelstjerna F.C., Herzig C.X., Mutke M.A., Wood C.N., Thamm T., Zweynert S., Bauer M., Hetzer S., Günther M., Sobesky J. Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease. J Neuroimaging. 2016l;26(4):436-44. doi: 10.1111/jon.12331.

15. Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Асатурян Е.Г., Ефимцев А.Ю., Чегина Д.С., Левчук А.Г., Баев М.С., Романов Г.Г. Методика артериального спинового маркирования: физические основы и общие вопросы. REJR 2019; 9(3):190-200. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200.

REFERENCES

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6.

2. A.A. Tulupov, A.M. Korostyshevskaya, A.A. Savelov, Y.A. Stankevich, O.B. Bogomyakova, L.M. Vasilkiv, E.D. Petrovsky, K.V. Zhuravleva, R.Z. Sagdeev Magnetic resonance in the evaluation circulation and mass transfer in human. Russian Chemical Bulletin. 2021;70(12):2266-2277. doi: 10.1007/s11172-021-3344-7.

3. Stankevich Yu.A., Bogomyakova O.B., Vasil'kiv L.M., Tulupov A.A. Features of changes in the hemodynamic characteristics of the main and tissue blood flow in the pathological tortuosity of the internal carotid arteries according to phase-contrast and perfusion magnetic resonance imaging. Clinical Physiology of Circulation. 2019; 16 (3): 217–27. doi: 10.24022/1814-6910-2019-16-3-217-227 (In Russian)

4. Semenov S.E., Bergen T.A., Mesropyan N.A., Smagina A.V., Yurkevich E.A. Potential value of perfusion and diffusion methods for solitary white matter lesion. Russian Electronic Journal of Radiology. 2019; 9(2): 30-46. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-30-46 (In Russian)

5. Buxton R.B., Frank L.R., Wong E.C., Siewert B., Warach S., Edelman R.R. A general kinetic model for quantitative

perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med 1998; 40:383–396. doi: 10.1002/mrm.1910400308.

6. Su, P., Mao, D., Liu, P., Li, Y., Pinho, M.C. Multiparametric Estimation of Brain Hemodynamics with MR Fingerprinting ASL. Magn Reson Med. 2017;78(5):1812-1823. doi: 10.1002/mrm.26587.

7. Fitch A., Arunachalam S., Lieberman A.M. Mapping Word to World in ASL: Evidence from a Human Simulation Paradigm. Cogn Sci. 2021;45(12):e13061. doi: 10.1111/cogs.13061.

8. Tanaka Y., Nagaoka T., Nair G., Ohno K., Duong T.Q. Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast CBF MRI in postischemic hyperperfusion, hypercapnia, and after mannitol injection. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(6):1403-11. doi: 10.1038/jcbfm.2010.228.

9. He Q., Li G., Jiang M., Zhou Q., Gao Y., Yan J. Predicting a Favorable (mRS 0-2) or Unfavorable (mRS 3-6) Stroke Outcome by Arterial Spin Labeling and Amide Proton Transfer Imaging in Post-Thrombolysis Stroke Patients. J Pers Med. 2023;13(2):248. doi: 10.3390/jpm13020248. .

10. Yu S., Liebeskind D.S., Dua S., Wilhalme H., Elashoff D., Qiao X.J., Alger J.R., Sanossian N., Starkman S., Ali L.K., Scalzo F., Lou X., Yoo B., Saver J.L., Salamon N., Wang D.J.; UCLA Stroke Investigators. Postischemic hyperperfusion on arterial spin labeled perfusion MRI is linked to hemorrhagic transformation in stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 2015;35(4):630-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.238. .

11. Huang H.-T., Li X., Wang X., Liang B., Li H., Liang J. Diffusion-weighted Imaging and Arterial Spin Labeling for Prediction of Cerebral Infarct Volume in Acute Atherothrombotic Stroke. Curr Med Imaging. 2023;19(3):271-277. doi: 10.2174/1573405618666220509205920.

12. Nam K.W., Kim C.K., Yoon B.W., Hwang I., Sohn C.H. Multiphase arterial spin labeling imaging to predict early recurrent ischemic lesion in acute ischemic stroke. Scientific Reports. 2022;12(1):1456. doi: 10.1038/s41598-022-05465-8.

13. Alsop D.C., Detre J.A., Golay X., Günther M., Hendrikse J., Hernandez-Garcia L., Lu H., MacIntosh B.J., Parkes L.M., Smits M., van Osch M.J., Wang D.J., Wong E.C., Zaharchuk G. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197. 2014.

14. Madai V.I., Martin S.Z., von Samson-Himmelstjerna F.C., Herzig C.X., Mutke M.A., Wood C.N., Thamm T., Zweynert S., Bauer M., Hetzer S., Günther M., Sobesky J. Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease. J Neuroimaging. 2016l;26(4):436-44. doi: 10.1111/jon.12331.

15. Trufanov G.E., Fokin V.A., Asaturyan E.G., Efimtsev A.Yu., Chegina D.S., Levchuk A.G., Baev M.S., Romanov G.G. Arterial spin labeling: physical fundamentals and general questions. REJR 2019; 9(3):190-200. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-3-190-200 (In Russian)

Для цитирования: *Станкевич Ю.А., Попов В.В., Василькив Л.М., Тулупов А.А. Динамическая оценка микроциркуляторных изменений головного мозга в раннем постинсультном периоде по данным бесконтрастной перфузионной МРТ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 28-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35*

To cite: *Stankevich Yu.A., Popov V.V., Vasilkiv L.M., Tulupov A.A. Dynamic assessment of cerebral perfusion blood flow in the early post-stroke period according to non-contrast MRI data. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 28-35. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-28-35*

УДК 616.126.52
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-36-45

СРЕДНЕОТДАЛЕННЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА АУТОЛОГИЧНЫМ ПЕРИКАРДОМ

С.С. Бадалян[1], Н.М. Бабакулова[1], А.М. Исмаилбаев[1], С.Т. Энгиноев[2], М.Ш. Мавлютов[3], Н.С. Турдиева[3], М.А. Саидов[3], Ш.С. Садинов[3]

[1] 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; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000; [3] Самаркандский региональный филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии, ул. Мирзо Улугбек, 144, Самарканд, Узбекистан, 140154

Основные положения

• Представленные в литературе среднеотдаленные эхокардиографические исходы протезирования аортального клапана аутоперикардом ограничены лишь основными параметрами трансклапанной гемодинамики.

• В данном исследовании впервые приведен всесторонний детальный анализ эхокардиографических параметров после аутоперикардиальной неокуспидизации – как в сравнении со стандартным протезированием, так и между различными возрастными группами.

• Аутоперикардиальная неокуспидизация аортального клапана у взрослых пациентов любого возраста в сравнении с механическим протезированием в среднеотдаленном периоде характеризуется более высокой эффективной площадью отверстия, значимой динамикой регресса массы миокарда левого желудочка, низким потенциалом к сохранению значимой митральной недостаточности.

Цель	Детальный анализ эхокардиографических параметров после протезирования аортального клапана (АК) аутологичным перикардом в различных возрастных группах взрослой популяции.
Материалы и методы	Исследование является многоцентровым проспективным нерандомизированным перекрестным контролируемым с участием 71 пациента, оцененного в среднеотдаленные сроки после коррекции поражения АК. Исследуемые больные разделены на три группы: 1 – пациенты в возрасте от 19 до 50 лет, перенесшие аутоперикардиальную неокуспидизацию (n = 24); 2 – пациенты в возрасте от 51 до 79 лет, перенесшие аутоперикардиальную неокуспидизацию (n = 23); 3 – пациенты в возрасте от 26 до 50 лет, перенесшие механическое протезирование АК (n = 24). Контрольные точки исследования: индекс эффективной площади отверстия (ЭПО), индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), пиковый градиент на АК, пиковая скорость на АК, легочная гипертензия, частота значимой митральной недостаточности, конечный диастолический объем и фракция выброса ЛЖ.
Результаты	В группе 3 отмечен наиболее низкий в сравнении как с группой 1 ($p < 0,01$), так и с группой 2 ($p = 0,02$) индекс ЭПО. Достоверная динамика снижения индекса массы миокарда ЛЖ определена в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,01$). В группе 3 также наблюдалось снижение индекса массы ЛЖ в среднеотдаленные сроки, однако эта динамика выходила за пределы достоверности ($p = 0,07$). Пиковый градиент в среднеотдаленном периоде в группе 1 составил 8,5 ± 2,7 мм рт. ст., в группе 2 – 8,5 ± 2,6 мм рт. ст., в группе 3 – 15,6 ± 4,1 мм рт. ст. ($p < 0,01$). Зарегистрировано достоверное увеличение частоты значимой митральной недостаточности в группе 3 в сравнении с другими группами ($p < 0,01$). Также в группе 3 установлена более частая в сравнении с группой 1 встречаемость легочной гипертензии ($p < 0,01$).

Для корреспонденции: *Алишер Маккамджанович Исмаилбаев, alisher77786@bk.ru; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991*

Corresponding author: *Alisher M. Ismailbaev, alisher77786@bk.ru; address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*

Заключение	Механическое протезирование АК у молодых пациентов в сравнении с аутоперикардиальной неокуспидизацией у взрослых лиц любого возраста в среднеотдаленном периоде характеризуется более низким индексом ЭПО, отсутствием значимой динамики регресса массы миокарда ЛЖ, более высоким пиковым трансклапанным градиентом, а также высоким потенциалом к сохранению значимой митральной недостаточности и легочной гипертензии.
Ключевые слова	Аутоперикардиальная неокуспидизация • Механическое протезирование • Эхокардиографические параметры • Сравнение

Поступила в редакцию: *05.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.11.2023;* ***принята к печати:*** *20.12.2023*

MID-TERM ECHOCARDIOGRAPHIC OUTCOMES OF AORTIC VALVE REPLACEMENT USING AUTOLOGOUS PERICARDIUM

S.S. Badalyan[1], N.M. Babakulova[1], A.M. Ismailbaev[1], S.T. Enginoyev[2], M.Sh. Mavlyutov[3], N.S. Turdiyeva[3], M.A. Saidov[3], Sh.S. Sadinov[3]

[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, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000; [3] Samarkand Regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, 144, Mirzo Ulugbek St., Samarkand, Uzbekistan, 140154

Highlights

• The mid-term echocardiographic outcomes of aortic valve replacement with autologous pericardium presented in the literature are limited to the basic parameters related to transvalvular hemodynamics.

• This study is the first in the world to conduct a comprehensive detailed analysis of echocardiographic parameters after neocuspidization using autologous pericardium, both in comparison with standard replacement and between different age populations.

• Aortic valve neocuspidization using autologous pericardium adult patients of any age group in comparison with mechanical replacement in the mid-term period is characterized by a higher effective orifice area, significant dynamics of left ventricular myocardial mass regression, low potential for the preservation of significant mitral regurgitation.

Aim	To analyze echocardiographic parameters after aortic valve replacement using autologous pericardium in various age groups of the adult population.
Methods	The multicenter prospective non-randomized cross-controlled study included 71 patients evaluated after surgical correction of aortic valve (AV) stenosis in the mid-term. The population (n = 71) is divided into the following populations: 1 – AVNeo Y (n = 24) – patients aged 19 to 50 years who underwent neocuspidization using autologous pericardium; 2 – AVNeo A (n = 23) – patients aged 51 to 79 years who underwent neocuspidization using autologous pericardium; Group 3 – AVR (n = 24) are patients aged 26 to 50 years who have undergone mechanical replacement. The end points were as follows: index of effective orifice area (EOA), left ventricular mass index (LVMI), peak gradient on AV, peak velocity on AV, pulmonary hypertension (PH), frequency of significant mitral regurgitation (MR), end-diastolic LV volume, LV ejection fraction.
Results	In the group 3 (AVR), the lowest EOA index was noted in comparison with the group 1 (AVNeo Y) ($p < 0.01$) and the group 2 (AVNeo A) ($p = 0.02$). Significant dynamics of LVMI decrease was observed in groups 1 (AVNeo Y) ($p < 0.01$) and 2 (AVNeo A) ($p < 0.01$). In the group 3 (AVR), there was also a decrease in the LVMI in the mid-term, but it went beyond the limits of reliability ($p = 0.07$). The peak gradient between the groups in the mid-term period was 8.5±2.7 mmHg in the group 1 (AVNeo Y), 8.5±2.6 mmHg in the group 2 (AVNeo A) and 15.6±4.1 mmHg in the group 3 (AVR) ($p < 0.01$). With respect to significant MR, there was a significant increase in its frequency in the group 3 (AVR) in comparison

	with other groups ($p < 0.01$). Moreover, in the group 3 (AVR), a more frequent occurrence of PH was noted in comparison with the group 1 (AVNeo Y) ($p < 0.01$).
Conclusion	AV mechanical replacement in young patients in comparison with neocuspidization using autologous pericardium in adult patients of any age in the mid-term period is characterized by a lower EOA index, the absence of significant dynamics of LVMI regression, a higher peak transvalvular gradient, and a high potential to preserve significant MR and PH.

Keywords	Autologous pericardial neocuspidization • Mechanical replacement • Echocardiographic parameters • Comparison

Received: *05.10.2023;* ***received in revised form:*** *14.11.2023;* ***accepted:*** *20.12.2023*

Список сокращений

АК – аортальный клапан
КДО – конечный диастолический объем
ЛЖ – левый желудочек
ЭПО – эффективная площадь отверстия

Введение

Эволюция методов визуализации, совершенствование обработки аутологичного перикарда и разработка шаблонов, аналогичных нативным створкам аортального клапана (АК), привели к широкому внедрению аутоперикардиальной неокуспидизации в повседневную хирургическую практику многих центров по всему миру [1]. Современные методы неокуспидизации АК аутологичным перикардом связаны с хирургическими подходами, предложенными C.M. Duran и S. Ozaki [2, 3]. Во многих исследованиях продемонстрированы удовлетворительные ранние и среднеотдаленные результаты аутоперикардиальной неокуспидизации [4–7]. Кроме того, к преимуществам метода относятся отсутствие необходимости приема антикоагулянтов и приемлемые гемодинамические параметры, сопоставимые с таковыми после процедуры Росса [8]. Тем не менее отсутствие большой объективной базы данных, демонстрирующей отдаленные результаты, определяет медленное внедрение аутоперикардиальной неокуспидизации в широкую практику и настороженность многих практикующих хирургов. Кроме того, в литературе представлены лишь единичные публикации, посвященные сравнению исходов этой процедуры с другими методами протезирования АК [9]. Также отсутствуют данные, посвященные детальному сравнению эхокардиографических параметров, включающие помимо стандартного измерения трансклапанных градиентов/аортальной недостаточности такие переменные, как ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), индекс эффективной площади отверстия (ЭПО), легочная гипертензия и другие.

Цель исследования – детальный анализ эхокардиографических параметров после протезирования аортального клапана аутологичным перикардом в различных возрастных группах взрослой популяции.

Материалы и методы

Данное исследование является многоцентровым проспективным нерандомизированным перекрестным контролируемым. В анализ включен 71 пациент, оцененный в среднеотдаленные сроки после коррекции изолированного поражения АК. Исследуемая популяция ($n = 71$) разделена на следующие группы: 1-я группа – лица молодого и среднего возраста (от 19 до 50 лет), перенесшие аутоперикардиальную неокуспидизацию ($n = 24$); 2-я группа – пациенты старшей возрастной группы (от 51 до 79 лет), перенесшие аутоперикардиальную неокуспидизацию ($n = 23$); 3-я группа – больные молодого и среднего возраста (от 26 до 50 лет), перенесшие механическое протезирование АК ($n = 24$).

Критерии отбора. Критерии включения: пациенты, перенесшие изолированную коррекцию стеноза АК методом аутоперикардиальной неокуспидизации или механического протезирования в возрасте старше 18 лет; добровольное согласие больного на участие в исследовании. Критерии невключения: пациенты, перенесшие биологическое протезирование АК; лица с ишемической болезнью сердца на фоне гемодинамически значимого поражения коронарных артерий; иная кардиальная патология, требующая хирургической коррекции (за исключением шовной пластики митрального клапана); патология грудного, брюшного отдела аорты, а также их ветвей, требующая хирургической коррекции; пациенты, перенесшие коррекцию стеноза АК в возрасте младше 18 лет. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании.

Контрольные точки исследования: индекс ЭПО (сравнение между группами), индекс массы ЛЖ (оценка динамики внутри групп), пиковый градиент на АК (сравнение между группами), пиковая скорость на АК (сравнение между группами), легочная гипертензия (сравнение между группами), частота значимой митральной недостаточности (сравнение между группами), конечный диастоли-

ческий объем (КДО) ЛЖ (сравнение между группами и оценка динамики внутри групп), фракция выброса ЛЖ (сравнение между группами).

Общая характеристика пациентов. В табл. 1 представлено сравнение данных пациентов в трех группах. Учитывая дизайн исследования, в группе 2 отмечен значимо более старший возраст больных, тогда как возраст участников групп 1 и 3 были сопоставим. Гендерные и антропометрические показатели между группами не различались. Статистически достоверная разница при анализе коморбидной патологии выявлена лишь в отношении гипертонической болезни: в группе 1 таких пациентов оказалась значимо меньше, чем в других когортах. При сравнении дооперационных данных аортального клапана группы оказались сопоставимы по частоте инфекционного эндокардита, узкого фиброзного кольца и бикуспидального АК. Стоит отметить, что исследуемые когорты также не различались по диаметру фиброзного кольца АК, причем во всех трех группах отмечена тенденция формированию узкого фиброзного кольца.

В табл. 2 представлены дооперационные эхокардиографические показатели исследованных пациентов. Группы были сопоставимыми по всем заданным параметрам, кроме сопутствующей значимой аортальной недостаточности, которая встречалась реже в группе 1 в сравнении с группой 3 ($p < 0,01$), и значимой митральной недостаточности, также диагностированной реже в группе 1 в сравнении с группой 2 ($p = 0,05$).

В табл. 3 представлены эхокардиографические показатели, определенные в раннем послеоперационном периоде. Данный анализ показал значимое снижение пикового трансаортального градиента и скорости на АК в группах аутоперикардиальной неокуспидизации в сравнении с группой механического протезирования АК ($p < 0,01$). Другие эхокардиографические параметры раннего послеоперационного периода между группами не различались.

Методы исследования. Всем пациентам проведена трансторакальная эхокардиография с одно-, двух- и трехмерной визуализацией, а также с ЭКГ-синхронизацией и частотой колебаний 2–7,5 МГц. Получали как стандартные, так и индивидуально подобранные проекции и сечения.

Статистические методы. Обработка полученных данных выполнена с использованием программы Statistica (версия 8.0, StatSoft Inc., США). Для количественных показателей рассчитаны среднее

Таблица 1. Общая характеристика исследованных пациентов
Table 1. Study population

Показатель / Parameter	Группа / Group 1, n = 24	Группа / Group 2, n = 23	Группа / Group 3, n = 24	p
Возраст, лет / Age, years, M ± SD	36,1 ± 11,2	65 ± 6,5	41,5 ± 7,4	½ < 0,01 ⅔ < 0,01
Мужской пол / Male, n (%)	10 (41,7)	13 (56,5)	10 (41,7)	0,601
ППТ, м² / BSA, m², M ± SD	1,83 ± 0,22	1,87 ± 0,16	1,85 ± 0,15	0,397
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m², M ± SD	28,1 ± 4,75	28 ± 3,8	29,2 ± 3,8	0,634
ХСН 2-го ФК и выше / CHF NYHA class 2 and above, n (%)	18 (75)	18 (78,3)	15 (62,5)	0,388
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	4 (16,7)	18 (78,3)	10 (41,7)	½ < 0,01 ⅔ < 0,02 ⅓ < 0,05
ХОБЛ / COPD, n (%)	2 (8,3)	1 (4,3)	2 (8,3)	0,691
СД / DM, n (%)	1 (4,2)	4 (17,4)	4 (16,7)	0,344
ОНМК / Stroke, n (%)	2 (8,3)	1 (4,3)	1 (4,2)	0,575
МФА / MA, n (%)	4 (16,7)	4 (17,4)	7 (29,2)	0,339
НРС / Arrhythmia, n (%)	10 (41,7)	10 (43,5)	6 (25)	0,358
ХПН / CRF, n (%)	1 (4,2)	2 (8,7)	0	0,525
ИЭ АК / AV IE, n (%)	2 (8,3)	0	1 (4,2)	0,551
УФК / SAA, n (%)	11 (45,8)	10 (43,5)	11 (45,8)	0,871
Бикуспидальный АК / Bicuspid AV, n (%)	7 (29,2)	9 (39,1)	10 (41,7)	0,365
ФК АК, мм / Aortic annulus, мм, M ± SD	20,9 ± 2,17	21,4 ± 2,1	21,2 ± 2,6	0,695

Примечание: *АК – аортальный клапан; ИМТ – индекс массы тела; ИЭ – инфекционный эндокардит; МФА – мультифокальный атеросклероз; НРС – нарушения ритма сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ППТ – площадь поверхности тела; СД – сахарный диабет; УФК – узкое фиброзное кольцо; ФК – фиброзное кольцо; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*

Note: *AV – aortic valve; BMI – body mass index; BSA – body surface area; CHF – chronic heart failure; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRF – chronic renal failure; DM – diabetes mellitus; IE – infective endocaritis; MA – multifocal atherosclerosis; NYHA – New-York Heart Association; SAA – small aortic annulus.*

значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах (Q 25–75%). Все полученные количественные параметры проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро –Уилка. При полученном $p < 0,05$ нулевую гипотезу отвергали, считая, что исследуемое распределение отличалось от нормального. Для нахождения различий между группами пациентов для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Краскела – Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп методом U-критерия Манна – Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Результаты

Самый длительный срок наблюдения после хирургического вмешательства на АК отмечен в группе 1 (54,5 ± 4 мес.), что продемонстрировало статистически достоверную разницу с группами 2 (39,6 ±

Таблица 2. Дооперационные эхокардиографические показатели исследованных пациентов
Table 2. Preoperative echocardiographic parameters of the studied patients

Показатель / Parameter	Группа / Group 1, n = 24	Группа / Group 2, n = 243	Группа / Group 3, n = 24	p
Средний градиент на АК, мм рт. ст. / AV mean pressure gradient, mmHg, M ± SD	59,2 ± 21,9	57,4 ± 14,5	57,2 ± 14	0,698
Пиковая скорость на АК, см/сек / AV peak velocity, cm/sec, M ± SD	485,3 ± 109,6	471,6 ± 72,3	486,9 ± 58,3	0,613
АН > 2 ст. / AR > 2, n (%)	7 (29,2)	12 (52,2)	18 (75)	1/3 < 0,01
ЭПО АК, см² / AV EOA, cm², M ± SD	0,75 ± 0,4	0,72 ± 0,15	0,68 ± 0,26	0,608
ИММЛЖ, г/м² / LVMI, g/m², M ± SD	115,5 ± 13,6	111,4 ± 11	118 ± 12,9	0,516
ФВ ЛЖ / LVEF, %), M ± SD	62,7 ± 7,2	63,7 ± 7,4	60,2 ± 11	0,882
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, ml, M ± SD	87,9±31,6	90,8±28,4	101,8±37,7	0,466
МН > 2 ст. / MR > 2, n (%)	8 (33,3)	14 (60,9)	13 (54,2)	½ 0,05
ЛГ > 1 ст. / PH > 1, n (%)	4 (16,7)	4 (17,4)	7 (29,2)	0,339
ТН > 1 ст. / TR > 1, n (%)	10 (41,7)	10 (43,5)	6 (25)	0,358

Примечание: *АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; ЛГ – легочная гипертензия; МН – митральная недостаточность; ТН – трикуспидальная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭПО – эффективная площадь отверстия.*
Note: *AR – aortic regurgitation; AV – aortic valve; EDV – end-diastolic volume; EOA – effective orifice area; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricular mass index; MR – mitral regurgitation; PH – pulmonary hypertension; TR – tricuspid regurgitation.*

Таблица 3. Эхокардиографические показатели пациентов в раннем послеоперационном периоде
Table 3. Echocardiographic parameters of patients in the early postoperative period

Показатель / Parameter	Группа / Group 1, n = 24	Группа / Group 2, n = 243	Группа / Group 3, n = 24	p
Пиковый градиент на АК, мм рт. ст. / AV peak pressure gradient, mmHg, M ± SD	11 ± 3,8	10,8 ± 4	16,4 ± 5,2	1/3 < 0,01 2/3 <0,01
Пиковая скорость на АК, см/сек / AV peak velocity, cm/sec, M ± SD	199,5 ± 28,1	210 ± 38	266,8 ± 40,5	1/3 < 0,01 2/3 < 0,01
ИММЛЖ, г/м² / LVMI, g/m², M ± SD	113,2 ± 14	107,6 ± 11,8	115,5 ± 13	0,197
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	58,8 ± 7,7	61,7 ± 5,4	56 ± 11,4	0,221
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, ml, M ± SD	80,2 ± 26,1	79,4 ± 27	88,6 ± 35	0,362
МН > 2 ст. / MR > 2, n (%)	8 (33,3)	8 (34,8)	13 (54,2)	0,179
ЛГ > 1 ст. / PH > 1, n (%)	4 (16,7)	4 (17,4)	7 (29,2)	0,339
ТН > 1 ст. / TR > 1, n (%)	2 (8,3)	1 (4,3)	2 (8,3)	0,691

Примечание: *АК – аортальный клапан; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; ЛГ – легочная гипертензия; МН – митральная недостаточность; ТН – трикуспидальная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *AV – aortic valve; EDV – end-diastolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricular mass index; MR – mitral regurgitation; PH – pulmonary hypertension; TR – tricuspid regurgitation.*

5,8 мес., p < 0,01) и 3 (48,75 ± 16,6 мес., p = 0,017). Индекс ЭПО в среднеотдаленном периоде составил 1,1 ± 0,22 см^2/м^2 в группе 1, 1,05 ± 0,23 см^2/м^2 в группе 2 и 0,95 ± 0,17 см^2/м^2 в группе 3 (рис. 1). Таким образом, в группе 3 определен наиболее низкий индекс ЭПО – как в сравнении с группой 1 (p < 0,01), так и с группой 2 (p = 0,02).

Для объективизации влияния метода хирургического лечения на снижение индекса массы миокарда ЛЖ в среднеотдаленном периоде мы оценили динамику изменения данного параметра в различные периоды послеоперационного наблюдения (ранний и среднеотдаленный) в сравнении с предоперационными измерениями (рис. 2). В среднеотдаленном периоде достоверная динамика снижения данного показателя отмечена в группах 1 (p < 0,01) и 2 (p < 0,01). В группе 3 также определено уменьшение данного критерия в среднеотдаленные сроки, однако эта динамика выходила за пределы достоверности (p = 0,07).

Пиковый градиент в среднеотдаленном периоде в группе 1 составил 8,5 ± 2,7 мм рт. ст., в группе 2 – 8,5 ± 2,6 мм рт. ст., в группе 3 – 15,6 ± 4,1 мм рт. ст. (p < 0,01) (рис. 3).

Аналогичные данные продемонстрировал анализ пиковой скорости на АК в среднеотдаленные сроки: в группе 1 показатель составил 167,6 ± 37,4 см/сек, в группе 2 – 173,4 ± 25,0 см/сек, в группе 3 – 266,8 ± 40,5 см/сек (p < 0,01).

Для объективизации влияния метода хирургического лечения на снижение КДО ЛЖ в среднеотдаленном периоде мы оценили динамику изменения данного параметра в различные периоды послеоперационного наблюдения (ранний и среднеотдаленный) в сравнении с предоперационными измерениями (рис. 4). Следует отметить, что достоверная динамика снижения КДО ЛЖ не продемонстрирована ни в одной из групп – p = 0,366; 0,186; 0,209 для когорт 1, 2 и 3 соответственно.

В табл. 4 представлены результаты сравнения значимой митральной недостаточности, фракции выброса ЛЖ и легочной гипертензии в группах в среднеотдаленные сроки. Так, в группе 3 в сравнении с другими группами (p < 0,01) отмечено досто-

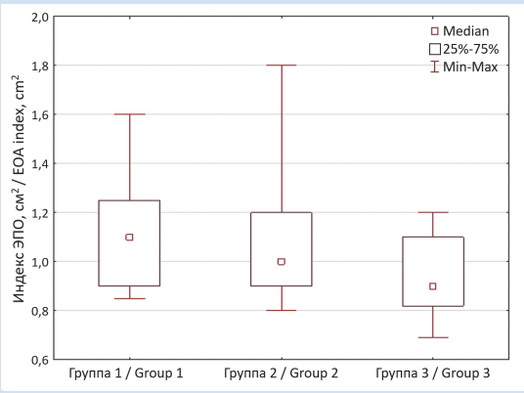


Рисунок 1. Индекс эффективной площади отверстия (ЭПО) в исследованных группах
Figure 1. Effective orifice area (EOA) index in studied groups

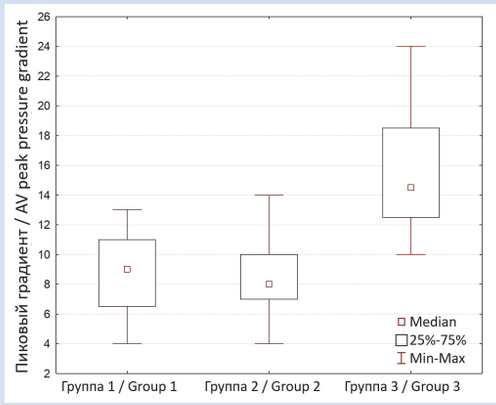


Рисунок 3. Сравнение пикового градиента между группами в среднеотдаленном периоде
Figure 3. Comparison of the aortic valve (AV) peak pressure gradient between groups in the mid-term period

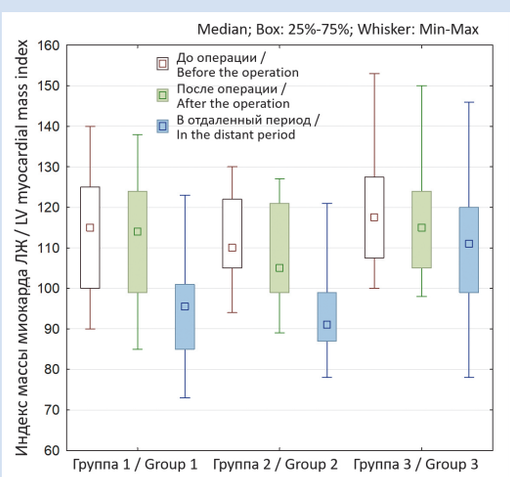


Рисунок 2. Динамика изменения индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в исследованных группах
Figure 2. Dynamics of changes in the left ventricular (LV) myocardial mass index in the studied groups

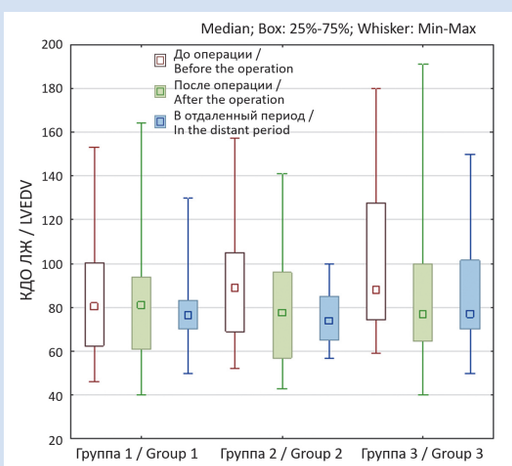


Рисунок 4. Динамика изменения (КДО ЛЖ) в исследованных группах
Figure 4. Dynamics of the left ventricular end diastolic volume (LVEDV) changes in studied groups

верное увеличение частоты значимой митральной недостаточности. Наибольшее значение фракции выброса ЛЖ зарегистрировано в группе 2 – 62,3 ± 4,6%, однако статистическая разница выявлена лишь в сравнении с группой 3 ($p < 0,01$). Также в группе 3 определена более частая встречаемость легочной гипертензии в сравнении с группой 1 ($p < 0,01$).

Обсуждение

Аутоперикардиальная неокуспидизация благодаря относительной технической простоте получила широкое распространение по всему миру, хотя и сопровождается бурными дискуссиями. В настоящий момент главными аргументами противников данной процедуры являются фактическое отсутствие отдаленных результатов (более 15 лет) и недостаточная изученность среднеотдаленных исходов. Все доступные среднеотдаленные результаты аутоперикардиальной неокуспидизации сводятся к выживаемости, свободе от реопераций и значимой аортальной недостаточности, а также трансклапанным градиентам. Данная процедура, уже занявшая свое неоспоримое место в когорте больных с узким фиброзным кольцом [9], по-прежнему не изучена с точки зрения свободы от MACE, функционального статуса, приверженности медикаментозной терапии и качества жизни пациентов. Кроме того, в известных хирургических публикациях отражено лишь ограниченное число эхокардиографических параметров, не включающее такие переменные, как индекс массы миокарда ЛЖ, динамику изменения КДО, индекс ЭПО и частоту развития несоответствия «пациент – протез». Все эти факты определили дизайн данного исследования, в котором впервые проведен эхокардиографический анализ среднеотдаленного периода процедуры аутоперикардиальной неокуспидизации.

Для выполнения данного анализа мы выбрали расширенный спектр параметров, добавив в него помимо ранее изученных и описанных многими авторами трансклапанных гемодинамических переменных такие показатели, как индекс ЭПО, индекс массы ЛЖ, легочную гипертензию, частоту значимой митральной недостаточности и КДО ЛЖ. Все эти переменные определяют функциональный статус пациентов в отдаленные сроки после замены клапана.

Единственной работой, в которой сопоставлены среднеотдаленные гемодинамические исходы аутоперикардиальной неокуспидизации с другими методиками имплантации, является исследование M. Krane и коллег [10]. В этой работе, однако, также имеется существенное ограничение – эхокардиографические показатели 70 доступных пациентов когорты неокуспидизации сравниваются с виртуальными исходами имплантации биопротеза St. Jude Trifecta (Abbott, США) (каркасный протез). То есть во время выполнения неокуспидизации хирурги использовали измерители данного биопротеза, чтобы смоделировать виртуально необходимый размер, а соответствующие этому размеру гемодинамические параметры были взяты из предыдущих расчетов [11]. Средний период наблюдения составил 426 ± 270 дней. Сравнение неокуспидизации и виртуальной имплантации биопротеза Trifecta показало значительно более низкий средний градиент давления (8,5 ± 3,7 против 10,2 ± 2,0 мм рт. ст., $p < 0,001$) и более высокую среднюю эффективную площадь отверстия (2,2 ± 0,7 против 2,1 ± 0,4 см^2 соответственно, $p = 0,037$) для первой процедуры. По результатам настоящего исследования мы ожидаемо получили самый низкий индекс ЭПО в группе 3, что продемонстрировало статистически значимую разницу в сравнении как с группой 1 ($p < 0,01$), так и с группой 2 ($p = 0,02$). Эти данные однозначно определяют высокую частоту несоответствия «пациент – протез» после механического протезирования.

Для объективизации влияния метода хирургического лечения на снижение индекс массы миокарда ЛЖ в среднеотдаленном периоде мы оценили динамику изменения данного параметра в различные периоды послеоперационного наблюдения (ранний и среднеотдаленный) в сравнении с предоперационными измерениями. Достоверная динамика снижения индекс массы миокарда ЛЖ отмечена в группах 1 ($p < 0,01$) и 2 ($p < 0,01$). В группе 3 также наблюдалось снижение данного показателя в среднеотдаленные сроки, однако эта динамика выходила за пределы достоверности ($p = 0,07$). Если данные о трансклапанных градиентах и аортальной недостаточности после неокуспидизации представлены во многих исследованиях, то данные относительно индекса массы миокарда ЛЖ отсутствуют. Тем не менее, если учитывать, что аутоперикардиальная неокуспидизация представляет собой одну из методик бескаркасного биопротезирования, мы

Таблица 4. Сравнение эхокардиографических показателей в среднеотдаленные сроки в исследованных группах
Table 4. Comparison of echocardiographic parameters in the studied groups in the mid-term period

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1, n = 24	Группа 2 / Group 2, n = 23	Группа 3 / Group 3, n = 24	p
МН > 2 ст. / MR > 2, n (%)	2 (8,3)	5 (21,7)	17 (70,8)	1/3 < 0,01 2/3 < 0,01
ФВ ЛЖ / LVEF, %, M ± SD	59,7 ± 5,5	62,3 ± 4,6	56,1 ± 10,1	2/3 < 0,01
ЛГ > 1 ст. / PH > 1, n (%)	0 (0)	2 (8,7)	6 (25)	1/3 < 0,01

Примечание: *ЛГ – легочная гипертензия; МН – митральная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *LVEF – left ventricular ejection fraction; MR – mitral regurgitation; PH – pulmonary hypertension.*

можем проанализировать динамику регресса показателя, экстраполируя результаты мировой литературы, посвященные бескаркасным биопротезам, на популяцию неокуспидизации.

При сравнении механических и биологических протезов лишь R. Rocha и коллеги продемонстрировали достоверно лучший потенциал к регрессу массы миокарда ЛЖ (–12 против –21%, p = 0,002) в когорте каркасных и бескаркасных протезов [12]. Напротив, A. Weber и коллеги показали, что регресс индекса массы миокарда ЛЖ был более выражен в группе механического протезирования [13]. Таким образом, наш анализ показал, что механическое протезирование наряду с доказанной долговечностью также не уступает, а иногда и превосходит биопротезирование в отношении транспротезной гемодинамики и динамики обратного ремоделирования ЛЖ. Следует отметить, что в большинстве этих исследований каркасное и бескаркасное биопротезирование сравнивается с механическим комплексно.

При анализе работ, посвященных сравнению регресса индекса массы миокарда ЛЖ между каркасными и бескаркасными биопротезами, мы выявили положительную динамику для последних лишь в единичных исследованиях. По нашему мнению, коррелирующему с позицией большинства авторов, это связано с сохраняющейся тенденцией артериальной гипертензии, что, безусловно, не зависит от типа имплантируемого протеза.

Достоверная динамика снижения КДО не продемонстрирована ни в одной из групп, значимая митральная недостаточность, как и легочная гипертензия, чаще встречалась в группе 3 (p < 0,01).

Ограничения исследования

Ограничением исследования является его нерандомизированный перекрестный характер; исследуемая популяция получена из одного институционального последовательного хирургического тома в течение аналогичного интервала времени. Подгруппы были определены с интересом, сосредоточенным на влиянии типа процедуры на среднеотдаленные результаты. Несмотря на различия в возрасте, группы считались сопоставимыми по функциональному состоянию и фракции выброса.

Заключение

Механическое протезирование АК у молодых пациентов в сравнении с аутоперикардиальной неокуспидизацией у взрослых больных любого возраста в среднеотдаленном периоде характеризуется более низким индексом ЭПО, отсутствием значимой динамики регресса массы миокарда ЛЖ, более высоким пиковым трансклапанным градиентом, высоким потенциалом к сохранению значимой митральной недостаточности и легочной гипертензии.

Конфликт интересов

С.С. Бадалян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.М. Бабакулова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Исмаилбаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Т. Энгиноев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ш. Мавлютов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Турдиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Саидов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ш.С. Садинов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Бадалян Самсон Сергеевич, аспирант 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** 0000-0002-8246-3708

Бабакулова Наргиза Мустафаевна, врач ультразвуковой диагностики кардиохирургического отделения 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** 0000-0002-8740-9575

Исмаилбаев Алишер Маккамджанович, доктор медицинских наук доцент кафедры факультетской 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** 0000-0001-8545-3276

Author Information Form

Badalyan Samson S., Graduate 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** 0000-0002-8246-3708

Babakulova Nargiza M., Ultrasound Diagnostics Specialist at the Department of Cardiac 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 Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8740-9575

Ismailbaev Alisher M., PhD, Associate Professor at the Department of Ambulatory 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 Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8545-3276

Энгиноев Сослан Тайсумович, кандидат медицинских наук доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8376-3104

Enginoyev Soslan T., PhD, Associate Professor at the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Astrakhan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8376-3104

Мавлютов Марат Шамильевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии, Самарканд, Узбекистан; **ORCID** 0000-0002-3274–5491

Mavlyutov Marat Sh., PhD, Cardiovascular Surgeon, Samarkand Regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan; **ORCID** 0000-0002-3274–5491

Турдиева Нисо Сайиткуловна, кандидат медицинских наук руководитель отделения Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии, Самарканд, Узбекистан; **ORCID** 0000-0002-2735-2087

Turdiyeva Niso S., PhD, Head of Department at the Samarkand Regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan; **ORCID** 0000-0002-2735-2087

Саидов Максуд Арифович, кандидат медицинских наук, главный врач Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии, Самарканд, Узбекистан; **ORCID** 0000-0001-9266-3511

Saidov Maksud A., PhD, Head Physician at the Samarkand Regional Cardiology Dispensary, Samarkand Regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan; **ORCID** 0000-0001-9266-3511

Садинов Шохруз Сайфуллаевич, врач – сердечно-сосудистый хирург Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Кардиологии, Самарканд, Узбекистан; **ORCID** 0009-0006-0465-5719

Sadinov Shohruz S., Cardiovascular Surgeon, Samarkand Regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Samarkand, Uzbekistan; **ORCID** 0009-0006-0465-5719

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комаров Р. Н., Симонян А. О., Борисов И. А., Далинин В. В., Исмаилбаев А. М., Курасов Н. О., Курасов Н.О., Щеглов М.И. История применения аутологичных материалов в хирургии аортального клапана. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(3):106-115. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-106-115.

2. Duran C.M., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110(2):511-6. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70248-2.

3. 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. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 12(4):550-3. doi: 10.1510/icvts.2010.253682.

4. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2019;27(4):454. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904

5. 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:w14591. doi: 10.4414/smw.2018.

6. Ngo H.T., Nguyen H.C., Nguyen T.T., Le T.N., Camilleri L., Doan H.Q. Reconstruction of aortic valve by autologous pericardium (Ozaki's procedure): Single center experience in Vietnam. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(5):394-399. doi: 10.1177/0218492320981468.

7. 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. Ann Thorac Surg. 2021;111(6):1937-1943. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.039.

8. Polito A., Albanese S., Cetrano E., Forcina S., Cicenia M., Rinelli G., Carotti A. Aortic Valve Neocuspidalization May Be a Viable Alternative to Ross Operation in Pediatric Patients. Pediatr Cardiol. 2021:1–8. doi: 10.1007/s00246-020-02528-3.

9. Sá M.B.O., Chernov I., Marchenko A., Chagyan V., Komarov R., Askadinov M., Enginoev S., Kadyraliev B., Ismailbaev A., Tcheglov M., Clavel M.-A. , Pibarot P., Ruhparwar A., Weymann A., Zhigalov K. Aortic Valve Neocuspidization (Ozaki Procedure) in Patients with Small Aortic Annulus (≤21 mm): A Multicenter Study. Structural Heart. 2020; 4(5): 413-419, doi: 10.1080/24748706.2020.1792595

10. Krane M., Boehm J., Prinzing A., Ziegelmueller J., Holfeld J., Lange R. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. Ann Thorac Surg. 2021; 111(1):126-133. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.108

11. Deutsch M.A., Prinzing A., Fiegl K., Wottke M., Badiu C.C., Krane M., Goppel G., Bleiziffer S., Guenzinger R., Lange R. Early haemodynamic performance of a latest generation supra-annular aortic bioprosthesis: experience from a large single-centre series. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 49(6):1691-8. doi: 10.1093/ejcts/ezv411.

12. Rocha R., Cerqueira R., Saraiva F.A., Moreira S., Barros A.S., Almeida J., Amorim M.J., Lourenço A.P., Pinho P., Leite-Moreira A. Early And Midterm Outcomes Following Aortic Valve Replacement With Mechanical Versus Bioprosthetic Valves In Patients Aged 50 To 70 Years. Rev Port Cir Cardiotorac Vasc. 2020; 27(3):179-189.

13. Weber A., Noureddine H., Englberger L., Dick F., Gahl B., Aymard T., Czerny M., Tevaearai H., Stalder M., Carrel T.P. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(5):1075-83. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.024.

REFERENCES

1. Komarov R., Simonyan A., Borisov I., Dalinin V., Ismailbaev A., Kurasov N., Tcheglov M. History of the use of autologous materials in aortic valve surgery. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya. 2021;25(3):106-115. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-106-115. (In Russian)

2. Duran C.M., Gometza B., Kumar N., Gallo R., Martin-Duran R. Aortic valve replacement with freehand autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995; 110(2):511-6. doi: 10.1016/S0022-5223(95)70248-2.

3. 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. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011; 12(4):550-3. doi: 10.1510/icvts.2010.253682.

4. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2019;27(4):454. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904

5. 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:w14591. doi: 10.4414/smw.2018.

6. Ngo H.T., Nguyen H.C., Nguyen T.T., Le T.N., Camilleri L., Doan H.Q. Reconstruction of aortic valve by autologous pericardium (Ozaki's procedure): Single center experience in Vietnam. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(5):394-399. doi: 10.1177/0218492320981468.

7. 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. Ann Thorac Surg. 2021;111(6):1937-1943. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.08.039.

8. Polito A., Albanese S., Cetrano E., Forcina S., Cicenia M., Rinelli G., Carotti A. Aortic Valve Neocuspidalization May Be a Viable Alternative to Ross Operation in Pediatric Patients. Pediatr Cardiol. 2021:1–8. doi: 10.1007/s00246-020-02528-3.

9. Sá M.B.O., Chernov I., Marchenko A., Chagyan V., Komarov R., Askadinov M., Enginoev S., Kadyraliev B., Ismailbaev A., Tcheglov M., Clavel M.-A. , Pibarot P., Ruhparwar A., Weymann A., Zhigalov K. Aortic Valve Neocuspidization (Ozaki Procedure) in Patients with Small Aortic Annulus (≤21 mm): A Multicenter Study. Structural Heart. 2020; 4(5): 413-419, doi: 10.1080/24748706.2020.1792595

10. Krane M., Boehm J., Prinzing A., Ziegelmueller J., Holfeld J., Lange R. Excellent Hemodynamic Performance After Aortic Valve Neocuspidization Using Autologous Pericardium. Ann Thorac Surg. 2021; 111(1):126-133. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.108

11. Deutsch M.A., Prinzing A., Fiegl K., Wottke M., Badiu C.C., Krane M., Goppel G., Bleiziffer S., Guenzinger R., Lange R. Early haemodynamic performance of a latest generation supra-annular aortic bioprosthesis: experience from a large single-centre series. Eur J Cardiothorac Surg. 2016; 49(6):1691-8. doi: 10.1093/ejcts/ezv411.

12. Rocha R., Cerqueira R., Saraiva F.A., Moreira S., Barros A.S., Almeida J., Amorim M.J., Lourenço A.P., Pinho P., Leite-Moreira A. Early And Midterm Outcomes Following Aortic Valve Replacement With Mechanical Versus Bioprosthetic Valves In Patients Aged 50 To 70 Years. Rev Port Cir Cardiotorac Vasc. 2020; 27(3):179-189.

13. Weber A., Noureddine H., Englberger L., Dick F., Gahl B., Aymard T., Czerny M., Tevaearai H., Stalder M., Carrel T.P. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(5):1075-83. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.024.

Для цитирования: *Бадалян С.С., Бабакулова Н.М., Исмаилбаев А.М., Энгиноев С.Т., Мавлютов М.Ш., Турдиева Н.С., Саидов М.А., Садинов Ш.С. Среднеотдаленные эхокардиографические исходы протезирования аортального клапана аутологичным перикардом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 36-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-36-45*

To cite: *Badalyan S.S., Babakulova N.M., Ismailbaev A.M., Enginoyev S.T., Mavlyutov M.Sh., Turdiyeva N.S., Saidov M.A., Sadinov Sh.S. Mid-term echocardiographic outcomes of aortic valve replacement using autologous pericardium. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 36-45. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-36-45*

УДК 616.13-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-46-53

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ

Б.С. Суковатых[1], З.Н. Аптаров[3], М.Б. Суковатых[1], М.Ю. Гордов[2], А.Ю. Григорьян[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041; [2] Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ул. Пирогова, 14, Курск, Российская Федерация, 305035; [3] Республиканский специализированный научно-практический центр хирургии имени академика В. Вахидова, ул. Кичик халка йули, 10, Ташкент, Узбекистан, 100000

Основные положения

• Повреждение сосудов достигает 20% в военное время. По частоте повреждений сосуды бедра находятся на втором месте. При наличии дефекта бедренной артерии протяженностью более 10 см требуется замещение сосуда трансплантатом. При отсутствии возможности применить аутовену для протезирования хирурги прибегают к замещению дефекта артерии синтетическим протезом. Выбор подходящего протеза является приоритетной задачей для сосудистого хирурга.

Цель	Оценить результаты применения биологического ксенопротеза из внутренних грудных артерий быка для замещения травматических дефектов бедренных артерий.
Материалы и методы	Проведен анализ комплексного обследования и лечения 30 пациентов с травматическими дефектами бедренной артерии, которые были разделены на две статистически однородные группы по 15 человек в каждой. В первой группе для замещения дефекта артерий использован биологический протез из внутренних грудных артерий быка, во второй группе – большая подкожная вена. Результаты лечения оценивали по количеству послеоперационных осложнений, длительности функционирования шунтов и качеству жизни больных.
Результаты	Летальных исходов не определено. В первой группе зарегистрированы послеоперационные осложнения у 6 (40%) больных, во второй – у 5 (33,3%). Через 5 лет в первой группе функционировали 12 (80%) шунтов, во второй – 13 (86,7%). Физический компонент здоровья больных в первой группе составил 60,6 ± 3,2, во второй – 62,5 ± 3,4, психологический компонент – 58,7 ± 2,8 и 59,5 ± 3,1 соответственно. Статистической достоверности между показателями групп нет ($p > 0,05$).
Заключение	Показана эффективность ксенопротеза из внутренних артерий быка в замещении травматических дефектов бедренных артерий.
Ключевые слова	Травматический дефект • Бедренная артерия • Аутовена • Биологический протез из внутренних грудных артерий быка.

Поступила в редакцию: *09.01.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.01.2024;* ***принята к печати:*** *28.02.2024*

EFFECTIVENESS OF A BIOLOGICAL PROSTHESIS IN THE TREATMENT OF TRAUMATIC FEMORAL ARTERY INJURIES

B.S. Sukovatykh[1], Z.N. Aptarov[3], M.B. Sukovatykh[1], M.Yu. Gordov[2], A.Yu. Grigoryan[1]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Karl Marx St., Kursk, Russian Federation, 305041; [2] Regional Budgetary Healthcare Institution "Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care", 14, Pirogova St., Kursk, Russian Federation, 305035; [3] Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, 10, Kichik khalka yuli St., Tashkent, Uzbekistan, 100000

Highlights

• The prevalence of vascular injuries during military engagements can reach 20%. In the thigh, vascular

Для корреспонденции: *Арсен Юрьевич Григорьян, Grigorjanau@kursksmu.net; адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041*
Corresponding author: *Arsen Yu. Grigoryan, Grigorjanau@kursksmu.net; address: 3, Karl Marx St., Kursk, Russian Federation, 305041*

injuries are the second most frequent type of injury. Vascular replacement using a graft is required in case of a femoral artery injury with length of more than 10 cm. If autologous blood vessels are not available for replacement, specialists resort to using a synthetic prosthesis. Selection of an appropriate prosthesis remains a priority for vascular surgeons.

Aim	To evaluate the outcome of vascular replacement using a biological prosthesis derived from bovine internal thoracic arteries for the treatment of femoral artery injuries.
Methods	The study involved 30 patients with femoral artery injuries. The analysis focused on the indicators of comprehensive examination and treatment of these patients, who were divided into 2 statistically homogeneous groups of 15 people each. In the first group, a biological prosthesis derived from bovine internal thoracic artery was used to replace the artery, and in the second group, a large subcutaneous vein was used. The results of treatment were evaluated by the number of postoperative complications, the durability of grafts and the quality of life of patients.
Results	There were no fatal cases. In the first group, 6 (40%) patients suffered postoperative complications, and in the second group – in 5 (33.3%) patients. After 5 years, 12 (80%) grafts remained functioning in the first group, and 13 (86.7%) grafts in the second group. The physical component of the health of patients in the first group was equal to 60.6 ± 3.2, in the second group – 62.5 ± 3.4, and the psychological component of health 58.7 ± 2.8 and 59.5 ± 3.1, respectively. There was no statistical reliability between the indicators of the groups ($p > 0.05$).
Conclusion	Biological prosthesis derived from bovine internal thoracic arteries for the treatment of femoral artery injuries is quite effective.
Keywords	Vascular injury • Femoral artery • Autologous blood vessels • Biological prosthesis derived from bovine internal thoracic arteries

Received: *09.01.2024;* ***received in revised form:*** *31.01.2024;* ***accepted:*** *28.02.2024*

Введение

Повреждение сосудов вследствие травм составляет 2–3 % в мирное время и 5–20 % в военное время. На первом месте по частоте повреждений находятся сосуды голени и предплечья, на втором – бедра и плеча, на третьем – таза, брюшной и грудной полостей [1].

Лечение поврежденных сосудов голени и предплечья заключается в их перевязке, что препятствует развитию ишемии конечности вследствие достаточного коллатерального кровотока на этом уровне. Зачастую повреждение плечевых артерий не сопровождается их дефектом и устраняется путем наложения сосудистого шва или стентирования при их боковом повреждении с помощью эндоваскулярных технологий. Проблему представляет лечение бедренных артерий со значительным дефектом (более 10 см). В этих случаях требуется замещение дефекта сосудов трансплантатом. В настоящее время для пластики артерий применяют три вида трансплантатов: аутовену, синтетический протез и биологический трансплантат [2].

Наилучшие ближайшие и отдаленные результаты показывает аутовенозное протезирование дефекта артерии аутологичной большой подкожной веной [3]. Однако 15–20% больных имеют рассыпной тип строения венозной системы, при котором большая подкожная вена не имеет основного ствола и не пригодна для пластической операции. При катастрофах в мирное и особенно в военное время при применении современных боевых поражающих средств возникают обширные повреждения конечности с дефектами не только бедренной артерии, но и большой подкожной вены. Взять вену для аутопластики не представляется возможным [4]. Препятствием для проведения аутовенозного протезирования также является нестабильность гемодинамики пациента во время операции. Подавляющее число пострадавших находятся в состоянии геморрагического шока, что требует быстрейшего восстановления кровообращения конечности готовым протезом. При невозможности применить аутовенозное протезирование большинство хирургов прибегают к замещению дефекта артерии с помощью синтетического протеза. Однако наиболее часто применяемые протезы из политетрафторэтилена в условиях присутствия в ране инфекции могут инфицироваться и отторгаться, что приводит к потере конечности [5, 6].

В реконструктивной сосудистой хирургии для пластики артерий широко применяют биологические

протезы, из которых наибольшее распространение в России получили ксенопротезы из внутренних грудных артерий быка. Ксенопротез обладает достаточной эластичностью, не гофрируется и не прорезывается при наложении шва. Немаловажное преимущество ксенопротеза заключается в невысокой стоимости, что делает его доступным для применения в реконструктивной сосудистой хирургии [7]. Результаты имплантации ксенопротеза в подколенно-бедренную и бедренно-бедренную позиции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей удовлетворительные и превосходят синтетический протез по срокам функционирования [8]. Результаты применения ксенотрансплантанта для пластики поврежденных бедренных артерий до настоящего времени не опубликованы.

Цель исследования – оценить результаты применения биологического ксенопротеза из внутренних грудных артерий быка для замещения травматических дефектов бедренных артерий.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов 30 пациентов с травматическими повреждениями бедренных артерий, которые находились на лечении с 2003 по 2023 г. в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре хирургии имени академика В.В. Вахидова (Ташкент, Республика Узбекистан) и в отделении хирургии сосудов Курской городской клинической больницы скорой медицинской помощи (Курск, Россия). Мужчин было 25, женщин – 5, возраст обследованных варьировал от 16 до 72 лет. Пациенты по технологии бедренно-подколенного шунтирования были разделены на две статистически однородные группы по 15 человек в каждой. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, срокам поступления, виду травм, степени ишемии конечности и шока ($p > 0,05$). Больным первой группы при отсутствии пригодной для трансплантации большой подкожной вены и при нестабильности гемодинамики во время операции проводили ксенопротезирование. В качестве трансплантата применяли биологический протез из внутренней грудной артерии быка с диаметром проксимального конца 6 мм, а дистального – 4 мм.

Во второй группе при стабильной гемодинамике пациента и наличии пригодной аутовены выполняли стандартное аутовенозное протезирование. Клинико-демографическая характеристика больных с повреждениями бедренных артерий представлена в табл. 1.

Среди лиц, включенных в исследование, в 70% случаев преобладали трудоспособные мужчины молодого и среднего возраста, что свидетельствует о социальной значимости проблемы. В 20% случаев травму артерий получили лица юношеского возраста, а в 10% случаев – пожилого. В «золотой час» (до 60 мин с момента получения травмы) поступили лишь 6,7% пациентов, 60% – в средние сроки от 1 до 3 ч, 33,3% – позже 3 ч.

Открытое повреждение определено у 86% больных, в результате ранений холодным и огнестрельным оружием, открытых переломов. Закрытая травма, как причина повреждений бедренных артерий, отмечена у 13,3% лиц при дорожно-транспортных происшествиях. У 100% пациентов развилась ишемия конечности: у 23,3% – легкой, у 50% – средней, у 26,7% – тяжелой степени. Геморрагический шок обнаружен у всех больных. При кровопотере до 1000 мл у 40% лиц шок был легкой, до 1 500 мл у 46,7% – средней, свыше 1 500 мл у 13,3% пациентов – тяжелой степени. Длина дефекта артерии колебалась от 11 см до 16 см, в среднем составив 13,5 ± 3,0 см.

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 13 (43,3%) больных. Наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы. При этом у 8 (26,7%) пациентов отмечено сочетание ишемической болезни сердца с гипертонической болезнью и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Диагностическая программа включала лабораторные, ультразвуковые (ангиосканирование) и рентгенологические (артериография) методы исследования. Пациентам с нестабильной гемодинамикой оценка артериального русла нижних конечностей проводилась при помощи ультразвукового исследования. Артериография выполнялась больным при стабильной гемодинамике. Окклюзионно-стенотические изменения артерий нижних конечностей до вмешательства выявлены у 8 (26,7%) больных. При выборе кондуита отдавали предпочтение аутовене. Если гемодинамика была нестабильна, применяли ксенопротез. Пригодность большой подкожной вены в качестве кондуита оценивали при ее ревизии. Результаты лечения анализировали по количеству послеоперационных осложнений, летальных исходов, проходимости трансплантата через 1, 3, 5 лет, которую определяли при контрольном ультразвуковом и клиническом обследовании больных на этих сроках. В соответствии с международными рекомендациями, проведена оценка качества жизни пациентов до и через 12 мес. после лечения на основании анкетного обследования с помощью опросника MOS SF-36, нормированного для сосудистых больных. Для сравнения использованы показатели качества жизни лиц без хронической ишемии нижних конечностей ($n = 30$), сопоставимых по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Качество жизни оценивали сами больные по 8 шкалам: физическое функционирование, физическая роль, физическая боль, общая оценка здоровья, жизненная активность, эмоци-

циональная роль, социальное функционирование и психическое здоровье. Шкалы группировали в два интегральных показателя: физический и психологический компоненты здоровья.

Статистический анализ. Результаты обработаны статистически с помощью пакета Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0. Обработка материала проведена с использованием методов однофакторного дисперсного и корреляционного анализов. Вычисляли средние величины количественных показателей, стандартные ошибки и критерий согласия χ^2 Пирсона. Полученные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%), а также среднего арифметического и ошибки репрезентативности (M ± m). Существенность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Частота послеоперационных осложнений представлена в табл. 2.

Всего в обеих группах зарегистрировано 15 осложнений у 11 (36,7%) больных. В 1-й группе осложнения развились у 6 (40%), во 2-й – у 5 (33,3%) пациентов. У 4 (13,3%) больных развилось по два

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель / Characteristic	Ксенопротезирование (группа 1) / Replacement with bioprosthesis (group 1), n = 15	Аутовенозное протезирование (группа 2) / Replacement with autologous vessels (group 2), n = 15	p
Мужской / Male	12 (80)	13 (86)	0,62
Женский / Female	3 (20)	2 (13)	0,62
Возраст, годы / Age, years, n (%)			
Юношеский (до 18 лет) / Adolescent (under 18 years old)	1 (6,7)	5 (33,3)	0,07
Молодой / Young (18–44 лет / years old)	6 (40)	7 (46,7)	0,71
Средний / Middle-aged (45–59 лет / years old)	5 (33,3)	3 (20)	0,41
Пожилой / Elderly (60–74 года / years old)	3 (20)	0 (0)	0,07
Сроки поступления / Time before hospitalization, n (%)			
Ранний (до1 часа) / Early (up to 1 hour)	2 (13,3)	0 (0)	0,14
Средний (от1до 3 часов) / Medium (from 1 to 3 hours)	10 (66,7)	8 (53,3)	0,46
Поздний / Late (4–7 часов / hours)	3 (20)	7 (46,7)	0,12
Вид травмы / Type of injury, n (%)			
Открытая / Open	13 (86,7)	13 (86,7)	1,0
Закрытая / Closed	2 (13,3)	2 (13,3)	1,0
Степень ишемии конечностей / Degree of limb ischemia, n (%)			
Легкая / Grade 1	4 (26,7)	3 (20)	0,67
Средняя / Grade 2	7 (46,6)	8 (53,3)	0,62
Тяжелая / Grade 3	4 (26,7)	4 (26,7)	1,0
Степень шока / Shock level, n (%)			
Легкая / Grade 1	5 (33,3)	7 (46,7)	0,46
Средняя / Grade 2	7 (46,7)	7 (46,7)	1,0
Тяжелая / Grade 3	3 (20)	1 (6,6)	0,28
Сопутствующая соматическая патология / Associated somatic pathology, n (%)			
ИБС, II–III функциональный класс, сердечная недостаточность II А степени / CHD, II–III functional class, heart failure II A stage	3 (20)	2 (13,3)	0,62
Гипертоническая болезнь / Hypertension	4 (26,7)	3 (20)	0,67
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей / Obliterating atherosclerosis of lower limb arteries	3 (20)	2 (13,3)	0,62
Сахарный диабет / Diabetes	1 (6,7)	1 (6,7)	1,0
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	1 (6,7)	1 (6,7)	1,0

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца.*
Note: *CHD – coronary heart disease.*

осложнения. После первой операции установлены тромбоз трансплантата или кровотечение по линии шва, а после второй – нагноение операционной раны. Структура осложнений была однотипной. На первом месте по их количеству находились инфекционные осложнения раневого процесса – серомы и нагноения раны, которые возникали при открытых ранениях. Лечения этих осложнений проводилось консервативными мероприятиями. Ни в одном случае не развились инфицирование и отторжение трансплантатов.

В двух случаях зарегистрирован тромбоз трансплантата, причиной которого были технические ошибки при выполнении операции. В обоих случаях больным выполнена повторная операция – тромбэктомия, реконструкция дистального анастомоза. Проходимость шунтов восстановлена. В двух случаях (по одному в каждой группе) возникло кровотечение по линии шва проксимального анастомоза. Данное осложнение появилось у больных с тяжелым геморрагическим шоком с развитием гипокоагуляции. При повторной операции наложение дополнительных швов позволило остановить кровотечение. Суммарно количество послеоперационных осложнений во второй группе было на 3,3% выше, чем в первой ($p > 0,05$) Летальных исходов не зарегистрировано. Сроки функционирования трансплантатов представлены в табл. 3.

Через год после операции все трансплантаты функционировали в обеих группах больных. Через три года перестали функционировать три трансплантата: в первой группе – один, во второй – два. Через 5 лет функционировали 25 трансплантатов: 86,7% в первой и 80% во второй группе ($p > 0,05$). Через 5 лет количество функционирующих трансплантатов во второй группе было на 6,7% выше, чем в первой. Во всех случаях основной причиной тромбозов трансплантатов являлось развитие атеросклеротического процесса в бедренно-подколенно-берцовом сегменте артериального русла нижних конечностей. Несмотря на прекращение работы трансплантатов, ни у одного больного не развилась критическая ишемия конечности, требующая повторной операции. Результаты оценки качества жизни пациентов представлены в табл. 4.

Травматические повреждения бедренной артерии негативно сказываются на качестве жизни больных. Аутовенозное протезирование и использование в качестве шунта ксенотрансплантата не позволяют полностью восстановить качество жизни пациентов по сравнению со здоровой популяцией жителей России. Все показатели качества жизни больных после ксенопротезирования статистически не достоверно ниже, чем таковые после аутовенозного протезирования: интегральный показатель физического здоровья был ниже на 1,9%, а психологический – на 0,8% ($p > 0,05$). Определена четкая положительная корреляционная связь между числом функционирующих трансплантатов и качеством жизни больных, количество которых во второй группе было выше, чем в первой.

Обсуждение

В реконструктивной сосудистой хирургии биоло-

Таблица 2. Частота послеоперационных осложнений в исследованных группах
Table 2. Rate of postoperative complications

Осложнение / Complication	Ксенопротезирование (группа 1) / Replacement with bioprosthesis (group 1), n = 15	Аутовенозное протезирование (группа 2) / Replacement with autologous vessels (group 2), n = 15	p
Тромбоз трансплантата / Graft thrombosis, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)	1,0
Кровотечение / Bleeding, n (%)	1 (6,7)	1 (6,7)	1,0
Нагноение раны / Wound suppuration, n (%)	2 (13)	2 (13)	1,0
Инфицирование трансплантата / Graft infection, n (%)	–	–	–
Серома раны / Wound seroma, n (%)	4 (26,7)	3 (20)	0,67

Таблица 3. Сроки функционирования трансплантатов в исследованных группах
Table 3. Graft durability in both groups of patients

Период / Durability (time) after surgery	Ксенопротезирование (группа 1) / Replacement with bioprosthesis (group 1), n = 15	Аутовенозное протезирование (группа 2) / Replacement with autologous vessels (group 2), n = 15	p
Через год / After a year, n (%)	15 (100)	15 (100)	1,0
Через 3 года / After 3 years, n (%)	13 (86,7)	14 (93,3)	0,54
Через 5 лет / After 5 years, n (%)	12 (80)	13 (86,7)	0,62
Инфицирование трансплантата / Graft infection, n (%)	–	–	–
Серома раны / Wound seroma, n (%)	4 (26,7)	3 (20)	0,67

гический протез в бедренно-подколенной позиции у 3–5% больных подвергается варикозной трансформации под влиянием артериального кровотока, что сокращает сроки его функционирования [9]. Проведенное ранее исследование показало, что биологический протез более совместим с тканями человека, чем синтетический. Поэтому в ответ на его имплантацию не возникает пролиферативной соединительно-тканной реакции, как оболочки протеза, так и окружающих тканей реципиента, которая бы предотвращала растяжение протеза под влиянием пульсовой волны крови [10].

В настоящем исследовании в течение 5 лет наблюдения не зарегистрировано случаев варикозной трансформации ксенопротеза. С нашей точки зрения, этому способствовала короткая длина трансплантата. Пульсовая волна оказывает более выраженное повреждающее действие на стенку протеза в зависимости от его длины: чем длиннее трансплантат, тем чаще развивается его варикозная трансформация. Это утверждение согласуется с данными литературы: при проксимальном коротком бедренно-подколенном шунтировании варикозная трансформация ксенопротеза встречается в единичных случаях [11].

Показанием для имплантации ксенопротеза даже при наличии пригодной для этой цели аутовены была нестабильность гемодинамики больных во время операции. Несмотря на то что всем пациентам операция проведена после выведения из шока в условиях отделения реанимации, у больных с тяжелой кровопотерей и сопутствующими соматическими заболеваниями во время операции развивалась гипотония, требовавшая скорейшего завершения вмешательства. В этих случаях мы отказывались от использования аутовены, так как ее выделение удлиняло операцию на 20–30 мин. Имплантация биологического протеза в экстренной ситуации позволяла быстро завершить операцию, сохранив жизнь больному.

При имплантации биопротеза в инфицированную рану ни у одного больного не возникло нагноения трансплантата с его последующим отторжением, что свидетельствует об устойчивости ксенопротеза к инфекционному агенту. Поэтому для замещения дефекта артерии при открытой травме целесообразнее использовать биологический протез, чем синтетический, инфицирование которого наблюдается при критической ишемии конечности с наличием некротических изменений у 3–5% больных [12].

Заключение

Биологический протез статистически не значимо уступает в эффективности аутовене, его применение для замещения травматических дефектов бедренных артерий оправдано в случаях нестабильной гемодинамики пациента во время операции, а при стабильной – при отсутствии пригодной для трансплантации аутовены.

Конфликт интересов

Б.С. Суковатых заявляет об отсутствии конфликта интересов. З.Н. Аптаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Суковатых заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Гордов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Григорьян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Таблица 4. Оценка качества жизни пациентов до и через 5 лет после операции
Table 4. Assessment of the “quality of life” of patients before and 5 years after surgery

Шкала SF-36 / SF-36 scale	Здоровая популяция жителей России / Healthy Russian population, n = 30	Первая группа / First group, n = 15	Вторая группа / Second group, n = 15
Физическое функционирование / Physical functioning, M ± m	90,1 ± 1,7	69,3 ± 4,1*	70,5 ± 4,2*
Физическая роль / Physical role, M ± m	90,2 ± 1,8	63,2 ± 3,3*	64,8 ± 3,7*
Физическая боль / Physical pain, M ± m	86,4 ± 2,1	59,9 ± 3,0*	61,6 ± 3,2*
Общая оценка здоровья / General health assessment, M ± m	79,7 ± 1,9	50,1 ± 2,5*	53,3 ± 2,7*
Жизненная активность / Vital activity, M ± m	60,2 ± 2,3	62,7 ± 3,5	64,2 ± 3,6
Социальное функционирование / Social functioning, M ± m	84,2 ± 2,4	51,1 ± 2,3*	52,1 ± 2,8*
Психическое здоровье / Mental health, M ± m	62,4 ± 1,2	65,8 ± 3,4	66,3 ± 3,7
Эмоциональная роль / Emotional role, M ± m	61,2 ± 1,9	54,7 ± 2,3*	55,6 ± 2,2
Физический компонент здоровья / Physical component of health, M ± m	86,6 ± 1,9	60,6 ± 3,2*	62,5 ± 3,4*
Психологический компонент здоровья / Psychological component of health, M ± m	67,0 ± 2,0	58,7 ± 2,8*	59,5 ± 3,1*

Примечание: ** $p < 0,05$ в сравнении с показателями здоровых лиц.*
Note: ** $p < 0.05$ in comparison with indicators of healthy individuals.*

Информация об авторах

Суковатых Борис Семенович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2197-8756

Аптаров Зайниддин Нормонович, соискатель Республиканского специализированного научно-практического центра хирургии имени академика В. Вахидова, Ташкент, Узбекистан; **ORCID** 0000-0003-2910-3153

Суковатых Михаил Борисович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1907-4395

Гордов Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением сосудистой хирургии областного бюджетного учреждения здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9618-1923

Григорьян Арсен Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5039-5384

Author Information Form

Sukovatykh Boris S., PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2197-8756

Aptarov Zainiddin N., PhD candidate, Republican Specialized Scientific and Practical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan; **ORCID** 0000-0003-2910-3153

Sukovatykh Mikhail B., PhD, Associate Professor at the Department of General Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1907-4395

Gordov Maksim Yu., PhD, Head of the Department of Vascular Surgery, Regional Budgetary Healthcare Institution “Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care”, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9618-1923

Grigoryan Arsen Yu., PhD, Associate Professor at the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5039-5384

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самохвалов И.М., Рева В.А., Пронченко А.А., Селезнев А.Б. Оказание догоспитальной помощи пострадавшим с повреждением магистральных сосудов конечности в мегаполисе. Врач скорой помощи.2012;9:17-23.

2. Ивченко А.О., Шведов А.Н., Ивченко О.А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Бюллетень Сибирской медицины.2017;16(1):132-139. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-132-139.

3. Conte M.S. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. J. Vasc. Surg. 2010; 51 (5 Suppl):69S-75S. doi: 10.1016/j.jvs.2010.02.001.

4. Самохвалов И.М., Рева В.А., Денисов А.В., Озерецковский Л.Б., Пронченко А.А. Хирургические аспекты огнестрельных повреждений артерий конечностей снарядами современного стрелкового оружия. Военно-медицинский журнал.2014;335(10):19-24.

5. Самохвалов И.М., Бадалов В.И., Рева В.А., Головко К.П., Петров А.Н., Казначеев М.В., Розов А.И. Перспективные технологии оказания хирургической помощи раненым. Военно-медицинский журнал. 2013;334(6):24-30.

6. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Муравьева Я.Ю., Кочетов С.В., Аликин Е.Ю. Тактические ошибки в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей при поражении бедра и голени. Хирургия. 2011;5:10-14.

7. Барбараш Л.С., Иванов С.В., Журавлёва И.Ю., Ануфриев А.И., Казачек Я.В., Кудрявцева Ю.А., Зинец М.Г.12-летний опыт истользования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2006; 12(3):91–97.

8. 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.

9. 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.

10. Суковатых Б.С., Сидоров Д.В., Суковатых М.Б. Реакция соединительной ткани артериальной и венозной стенок на имплантацию синтетического и биологического протезов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):46–51. doi: 10.33529/angio2019106

11. Хорев Н.Г., Котов В.И., Конькова В.О., Некоторые клинические и лабораторные предикторы структурныхизменений биологического шунта после бедренно-подколенного шунтирования. Амбулаторная хирургия. 2022;19(1):44-49. doi:10.21518/1995-1477-2022-19-1-44-49

12. Wilasrusmee C., Siribumrungwong B., Horsirimanont S., Poprom N., Jirasiritham J., Thakkinstian A. Clinical results of biologic prosthesis: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Ann Med Surg (Lond). 2017;15:26-33. doi:10.1016/j. amsu.2017.01.018.

ORIGINAL STUDIES

REFERENCES

1. Samokhvalov I.M., Reva V.A., Pronchenko A.A., Seleznev A.B. Provision of pre-hospital care to victims with damage to the main vessels of the limb in the metropolis// An ambulance doctor.2012;9:17-23. (In Russian)

2. Ivchenko A.O., Shvedov A.N., Ivchenko O.A. Vascular prostheses used in reconstructive operations on the main arteries of the lower extremities. Bulletin of Siberian Medicine.2017;16(1):132-139. doi:10.20538/1682-0363-2017-1-132-139. (In Russian)

3. Conte M.S. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. J. Vasc. Surg. 2010; 51 (5 Suppl):69S-75S. doi: 10.1016/j. jvs.2010.02.001.

4. Samokhvalov I.M., Reva V.A., Denisov A.V., Ozeretskovskii L.B., Pronchenko A.A. Surgical aspects of gunshot injuries of arteries of extremities by shells of modern small arms. Military Medical Journal.2014;335(10):19-24. (In Russian)

5. Samokhvalov I.M., Badalov V.I., Reva V.A., Головко К.П., Петров А.Н., Казначеев М.В., Розов А.И. Promising technologies for providing surgical care to the wounded. Military Medical Journal. 2013;334(6):24-30. (In Russian)

6. Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Muravyeva Ya.Yu., Kochetov S.V., Alikin E.Yu. Tactical errors in the treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with hip and lower leg lesions. Surgery. 2011;5:10-14. (In Russian)

7. Barbarash L.S., Ivanov S.V., Zhuravleva I.Yu., Anufriev A.I., Kazachek Ya.V., Kudriavtzeva Yu.A., Zinetz M.G.12-year experience in the use of bioprostheses for the replacement of infrainguinal arteries. Angiology and vascular surgery. 2006; 12(3):91–97. (In Russian)

8. Sukovatykh B.S., Belikov L.N., Rodionov A.O., Sukovatykh M.B., Grigorian A.Yu. Effectiveness of biological prosthesis for femorofemoral bypass in high risk patients. Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2018;(5):86–90. doi:10.17116/hirurgia2018586-90. (In Russian)

9. Barbarash L.S., Burkov N.N., Kudryavtseva Yu.A., Anufriev A.I., Zhuravleva I.Yu. Comparative analysis of the use of arterial bioprostheses with various antithrombotic modification. Angiology and vascular surgery. 2012; 18(2):21-25. (In Russian)

10. Sukovatykh B.S., Sidorov D.V., Sukovatykh M.B. Reaction of connective tissue of arterial and venous walls to implantation of synthetic and biological grafts. Angiology and Vascular Surgery. 2019;25(1):46–51. doi: 10.33529/ angio2019106 (In Russian)

11. Khorev N.G., Kotov V.I., Konkova V.O., //Some clinical and laboratory predictors of structural changes in biological shunt after femoral-popliteal bypass surgery. Outpatient surgery. 2022;19(1):44-49. doi:10.21518/1995-1477-2022-19-1-44-49. (In Russian)

12. Wilasrusmee C., Siribumrungwong B., Horsirimanont S., Poprom N., Jirasiritham J., Thakkinstian A. Clinical results of biologic prosthesis: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. Ann Med Surg (Lond). 2017;15:26-33. doi:10.1016/j. amsu.2017.01.018.

Для цитирования: *Суковатых Б.С., Аптаров З.Н., Суковатых М.Б., Гордов М.Ю., Григорьян А.Ю. Эффективность биологического протеза в лечении травматических дефектов бедренных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 46-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-46-53*

To cite: *Sukovatykh B.S., Aptarov Z.N., Sukovatykh M.B., Gordov M.Yu., Grigoryan A.Yu. Effectiveness of a biological prosthesis in the treatment of traumatic femoral artery injuries. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 46-53. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-46-53*

УДК 616-005.8
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-54-66

РАЗЛИЧНЫЕ АСПЕКТЫ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ КАК ПРЕДИКТОРЫ СМЕРТИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И КОРОНАРНОЙ МИКРОСОСУДИСТОЙ ОБСТРУКЦИИ (NO-REFLOW)

А.А. Фролов[1, 2], И.Г. Починка[1, 2], И.А. Фролов[2], К.В. Кузьмичев[1, 2], Н.Д. Уланова[2], А.С. Мухин[1], Е.Г. Шарабрин[1], В.Н. Синютин[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», ул. Патриотов, 51, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603018; [3] ООО «Аспектус фарма», владение 9, тер. Квартал 1, пос. Развилка, Ленинский городской округ, Московская область, Российская Федерация, 142717

Основные положения

• В исследовании изучена роль различных периоперационных показателей как предикторов отдаленного летального исхода у пациентов с инфарктом миокарда и развившейся во время чрескожного коронарного вмешательства коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow). В результате многофакторного анализа с учетом доступных для оценки конфаундеров установлено, что выполнение предилатации служит независимым предиктором смерти в течение последующих двух лет.

Цель	Оценить роль различных аспектов чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) как предикторов смерти в отдаленном периоде наблюдения при инфаркте миокарда и коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow).
Материалы и методы	Проведено несопоставленное исследование «случай – контроль». Включены 232 пациента с инфарктом миокарда 1-го типа и феноменом no-reflow, появившемся при ЧКВ. Критерии коронарной микрососудистой обструкции: кровоток < 3 баллов по шкале TIMI, перфузия < 2 баллов по шкале Myocardial blush grade, резолюции сегмента ST после ЧКВ < 70%. Группу «случая» составили 54 (23,3%) пациента, умершие в течение последующих двух лет, группу «контроля» – 178 (76,7%) выживших. Изучали предилатацию, постдилатацию «баллоном высокого давления», мануальную вакуумную тромбаспирацию, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, интракоронарное введение изосорбида динитрата и верапамила гидрохлорида, применение IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и «сильных» блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов, использование стентов без антипролиферативного покрытия, имплантацию стентов с давлением, превышающим «расчетное давление разрыва», применение трех и более стентов, ЧКВ на более чем одной артерии, отношение объема контрастного вещества к скорости клубочковой фильтрации более 3,0. Выполнен однофакторный сравнительный анализ групп по аспектам ЧКВ и потенциальным конфаундерам (тесты Манна – Уитни, Фишера). Для контроля конфаундеров проведен многофакторный анализ (логистическая регрессия).
Результаты	При сравнении групп «случай» и «контроль» получены различия для предилатации – у 51 (94%) и 139 (78%) пациентов соответственно, p = 0,005; внутриаортальной баллонной контрпульсации – у 9 (17%) и 7 (4%), p = 0,003; отношения объема контрастного вещества к скорости клубочковой фильтрации более 3,0 – у 26 (48%) и 48 (27%), p = 0,005. По данным многофакторного анализа только предилатация служит независимым предиктором смерти в последующие два года (отношение шансов 7,38, 95% доверительный интервал 1,70–49,04, p = 0,005).
Заключение	Предилатация инфаркт-ответственной коронарной артерии у пациентов с инфарктом миокарда и коронарной микрососудистой обструкцией,

Для корреспонденции: *Алексей Александрович Фролов, frolov-al-al@yandex.ru; адрес: пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, Российская Федерация, 603005*
Corresponding author: *Alexey A. Frolov, frolov-al-al@yandex.ru; address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005*

обусловленной ЧКВ, является независимым предиктор смерти в течение последующих двух лет.

Ключевые слова Инфаркт миокарда • Коронарная микрососудистая обструкция • No-reflow • Чрескожное коронарное вмешательство • Лечение • Предилатация

Поступила в редакцию: *15.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *01.11.2023;* ***принята к печати:*** *18.12.2023*

VARIOUS ASPECTS OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS AS PREDICTORS OF DEATH IN MYOCARDIAL INFARCTION AND CORONARY MICROVASCULAR OBSTRUCTION (NO-REFLOW)

A.A. Frolov[1, 2], I.G. Pochinka[1], I.A. Frolov[2], K.V. Kuzmichev[1, 2], N.D. Ulanova[2], A.S. Mukhin[1], E.G. Sharabrin[1], V.N. Sinyutin[3]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005; [2] State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod", 51, Patriotov St., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603018; [3] LLC "Aspectus pharma", possession 9, ter. Quarter 1, village Razvilka, Leninsky city district, Moscow region, Russian Federation, 142717

Highlights

• The review analyzed the role of various preoperative indicators as predictors of long-term mortality in patients with myocardial infarction and coronary microvascular obstruction (no-reflow) that developed during percutaneous coronary intervention. As a result of a multifactorial analysis, taking into account the confounders available for evaluation, we have found that predilation serves as an independent predictor of death within two years.

Aim To evaluate the role of various aspects of percutaneous coronary interventions (PCI) as predictors of long-term death in myocardial infarction (MI) and coronary microvascular obstruction (CMVO, no-reflow).

Methods The unmatched case-control study included 232 patients with type 1 MI and CMVO developed during PCI. CMVO criteria were as follows: TIMI flow grade <3, Myocardial blush grade <2, ST segment resolution after PCI <70%. The "cases" group consisted of 54 (23.3%) patients who died within the next two years, the "controls" group consisted of 178 (76.7%) patients who survived. The analysis included the following indicators: predilation, high-pressure balloon post-dilation, vacuum assisted manual thromboaspiration, intra-aortic balloon pump, intracoronary administration of isosorbide dinitrate and verapamil hydrochloride, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and "potent" $P2Y_{12}$ inhibitors usage, bare-metal stents, stent implantation with exceeded rated burst pressure, 3 or more stents usage, PCI on more than one artery, the ratio of contrast agent volume to glomerular filtration rate (GFR) >3.0. A univariate comparative analysis of the groups regarding PCI aspects and potential confounders was performed (Mann-Whitney, Fisher). To control the confounders, a multivariate analysis was carried out (logistic regression).

Results Differences were obtained for the following indicators: "predilation" – in 51 (94%) patients in the "cases" group and in 139 (78%) in the "control" group, p-value = 0.005; "intra-aortic balloon pump" – in 9 (17%) and 7 (4%) patients respectively, p-value = 0.003; "the ratio of contrast agent volume to GFR >3.0" – in 26 (48%) and 48 (27%) patients, p-value = 0.005. Multivariate analysis revealed that only predilation was an independent predictor of death within two years – odds ratio 7.38 (95% confidence interval 1.70–49.04, p-value = 0.005).

Conclusion Predilation of the infarct-related coronary artery is an independent predictor of death within two years in MI patients who develop CMVO during PCI.

Keywords Myocardial infarction • Coronary microvascular obstruction • No-reflow • Percutaneous coronary intervention • Treatment • Predilation

Received: *15.10.2023;* ***received in revised form:*** *01.11.2023;* ***accepted:*** *18.12.2023*

Список сокращений

ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация
ИМ – инфаркт миокарда
ИОА – инфаркт-ответственная артерия
КА – коронарная артерия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Развитие синдрома коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) представляет одну из нерешенных проблем современной кардиологии [1]. Данное осложнение существенно увеличивает риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности и смерти [2]. Конечным звеном патогенеза развития феномена no-reflow является обструкция микрососудистого русла, развитие, течение и прогрессирование которой во многом связано с оперативной тактикой и различными аспектами проведения экстренного ЧКВ [3, 4].

При этом стоит отметить, что в настоящее время не существует ни одного периоперационного метода профилактики и лечения no-reflow, показавшего высокую эффективность в нескольких крупных исследованиях и рекомендованного, по их результатам, для рутинного применения [5]. Кроме того подчеркнем, что во многих исследованиях, посвященных феномену no-reflow, в качестве конечных точек использованы суррогатные показатели и не отслежены отдаленные клинические исходы [1, 3]. Выявление и изучение наиболее перспективных подходов для создания оптимальной лечебной стратегии профилактики и лечения феномена no-reflow является актуальной научной задачей. Настоящая работа посвящена поиску потенциально корригируемых периоперационных показателей, определяющих отдаленный прогноз ИМ у пациентов с синдромом no-reflow, развившемся при выполнении ЧКВ.

Цель исследования – оценить роль различных аспектов проведения экстренных чрескожных коронарных вмешательств как предикторов смерти в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с инфарктом миокарда и синдромом коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow).

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное одноцентровое несопоставленное исследование «случай–контроль» по изучению роли различных аспектов проведения ЧКВ как предикторов смерти в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с ИМ и феноменом no-reflow. Включение и наблюдение пациентов выполняли в ГБУЗ НО «ГКБ № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода» (Россия).

Участники исследования

В исследование включили пациентов, последовательно поступивших с начала 2013 г. по конец 2020 г. Критерии включения: 1) поступление с диагнозом ИМ 1-го типа; 2) выполнение экстренного ЧКВ; 3) развитие феномена no-reflow во время ЧКВ.

Диагноз ИМ 1-го типа ставили на основании клинических, электрокардиографических и биохимических показателей в соответствии с Третьим и Четвертым универсальным определением инфаркта миокарда [6]. Под выполнением ЧКВ понимали имплантацию стента в инфаркт-ответственную артерию (ИОА), в результате которой просвет ее эпикардиальной части был восстановлен: остаточный стеноз составил менее 50%, исключены окклюзирующая диссекция, перфорация, стойкий спазм или наличие крупного тромбоэмбола.

Наличие синдрома коронарной микрососудистой обструкции диагностировали согласно критериям Европейского общества кардиологов [7]: 1) кровоток в ИОА после ЧКВ менее 3 баллов по шкале TIMI [3]; 2) перфузия миокарда после ЧКВ по шкале Myocardial blush grade менее 2 баллов [3]; 3) резолюция изменений сегмента ST на электрокардиограмме менее 70% в течение 60–90 мин после ЧКВ. Пациенты с исходным ограничением перфузии миокарда вследствие наличия кардиогенного шока, развившегося до ЧКВ, не вошли в исследование.

Согласно указанным выше критериям, из 18 079 больных, поступивших с острым коронарным синдром, отобрали 7 456 (41,2%) лиц с ИМ 1-го типа и экстренным ЧКВ. Из них выделили 232 (3,1%) пациента с развитием феномена no-reflow во время ЧКВ. Диаграмма включения больных представлена на рис. 1.

Исходы и анализируемые показатели

Период наблюдения составил 2 года (720 дней) с момента проведения ЧКВ, в течение которых были отслежены летальные исходы. Наличие или отсутствие факта смерти было критерием отнесения пациента в группу «случая» или «контроля» соответственно (см. рис. 1). Группу «случаев» составили 54 умерших пациента (23,3% от 232 больных с феноменом no-reflow). В группу «контролей» вошли оставшиеся 178 (76,7%) выживших пациентов. Отношение «контролей» к «случаям» составило 3,3.

В качестве показателей, потенциально связанных с отдаленным летальным исходом, анализировали следующие аспекты проведения ЧКВ у пациентов с ИМ и феноменом no-reflow: выполнение мануальной вакуумной тромбаспирации, предилатации и постдилатации «баллоном высокого давления» (noncompliant balloon); применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК); интракоронарное введение изосорбида динитрата и верапамила гидрохлорида; применение IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов; использование «слабого» (клопидогрел) или «сильного» (тикагрелор, прасугрел) блокатора $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов; использование стента с или без антипролиферативного покрытия; число установленных стентов три и более; имплантация стента с давлением, превышающим «расчетное давление разрыва» (rated burst pressure); проведение ЧКВ более чем на одной коронарной артерии; отношение объема (мл) использованного контрастного вещества к измеренной при поступлении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI (мл/мин/1,73 м^2) более 3,0 [8].

Техника интракоронарного введения изосорбида динитрата подразумевала медленное введение 100 мкг препарата селективно через направляющий катетер. В случае верапамила гидрохлорида – медленное введение 200 мкг препарата суперселективно (в дистальный сегмент ИОА) через микрокатетер, баллонный или аспирационный катетеры. Из IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов применялся препарат эптифибатид, из блокаторов $P2Y_{12}$ – клопидогрел и тикагрелор. Для контрастирования применен неионный низкоосмолярный йодсодержащий рентгеноконтрастный препарат йогексол (с содержанием йода 350 мг/мл). Среди стентов с антипролиферативным покрытием использованы системы с зотаролимусом и эверолимусом в составе. Расчетное давление разрыва для использованных типов стентов было равным 16 атм.

С целью предотвращения искажения (смещения) результатов исследования дополнительно контролировались различные показатели, которые могли выступать в роли вмешивающихся факторов (конфаундеров). Среди демографических и анамнестических показателей отмечали: возраст, пол, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, предшествующего ИМ, сахарного диабета, артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции или трепетания предсердий, хронической обструктивной болезни легких, ЧКВ или коронарного шунтирования. Из клинических параметров фиксировали: тип ИМ при поступлении (ИМ с / без подъема сегмента ST в соответствии с текущими рекомендациями) [7], частоту сердечных сокращений и артериальное давление при поступлении, проведение системной тромболитической терапии и ее эффективность по электрокардиографическим критериям, развитие фибрилляции желудочков, время от начала ангинозного статуса до выполнения ЧКВ («боль – баллон»), развитие в ходе ЧКВ острой сердечной недостаточности III (отек легких) или IV (кардиогенный шок) класса по Killip [1]. Во всех случаях тромболитическая терапия проводилась препаратом проурокиназа рекомбинантная (по схеме).

При проведении селективной коронароангиографии отмечены следующие показатели: скорость кровотока в ИОА до ЧКВ по шкале TIMI flow grade, выраженность тромбоза ИОА до ЧКВ по шкале TIMI

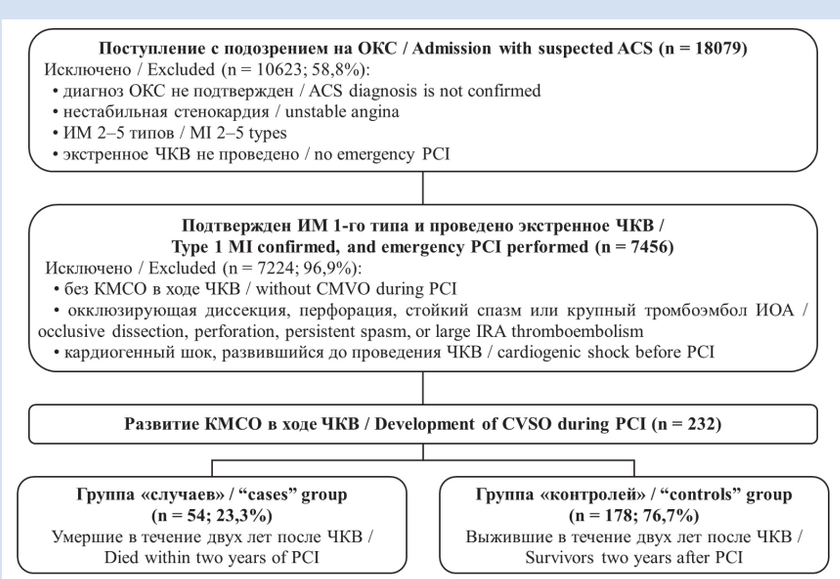


Рисунок 1. Диаграмма включения пациентов в исследование
Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; КМСО – коронарная микрососудистая обструкция; ОКС – острый коронарный синдром; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

Figure 1. Enrollment flowchart
Note: *ACS – acute coronary syndrome; CMVO – coronary microvascular obstruction; IRA – infarction-responsible artery; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.*

thrombus grade [3], оценка поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX Score [7] (проводилась в общем и отдельно для ИОА), выраженность коллатералей к ИОА по классификации Rentrop [3], протяженность поражения в ИОА, наличие эктазий коронарных артерий (в общем и в ОИА в частности). Для идентификации эктазий использовали определение P.S. Sway и коллег, согласно которому эктазией считали любое расширение коронарной артерии, превышающее диаметр прилегающего неизмененного сегмента коронарной артерии в 1,5 раза и более [9]. Среди лабораторных показателей анализировали доступные на момент поступления тесты: гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы, креатинин, СКФ, глюкоза, активированное частичное тромбопластиновое время, сердечный тропонин I.

Указанные выше данные были взяты из различных источников. Ангиографические показатели и аспекты проведенного ЧКВ получены путем анализа ангиографических снимков в формате DICOM и операционных заключений. Демографические, анамнестические, клинические и лабораторные параметры были извлечены из единой внутрибольничной базы данных пациентов с острым коронарным синдромом и верифицированы с помощью историй болезни.

Расчет мощности и статистический анализ

Расчет показателей мощности исследования произведен по Kelsey [10] и был определен исходя из следующих данных: размер выборки в исследовании – 232 больных, отношение числа пациентов в группе «контролей» к группе «случаев» – 3,3, доверительный интервал – 95%, мощность исследования – 80%. Частота различных перипроцедуральных предикторов отдаленного неблагоприятного исхода в группе «контролей» существенно варьировала. Для частот 5/15/25/50/75/85/95% минимально детектируемое отношение шансов развития отдаленного неблагоприятного исхода было равным 3,8/2,7/2,5/2,6/4,3/18/∞ соответственно.

При статистическом анализе для определения характера распределения использован критерий Колмогорова – Смирнова. С учетом характера распределения для оценки статистической значимости различий количественных данных применен тест Манна – Уитни, для оценки значимости различий качественных данных – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]). Качественные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей.

Для коррекции искажения (смещения, англ. bias) результатов вследствие влияния конфаундеров использовали логистическую регрессию с применением метода уменьшения смещения Firth [11]. В данных присутствовали пропуски значений, тип пропуска данных – «случайные пропуски» (missing at random, MAR). Для обработки пропусков применяли многомерный способ заполнения пропущенных данных с помощью цепных уравнений (multivariate imputation via chained equations, MICE) с использованием деревьев классификации и регрессии (classification and regression trees) [12].

Статистическая обработка проведена с помощью языка программирования R (версия 4.3.0) в среде программирования Rstudio (Posit Software, США, версия 2023.03.0+386). Использованы библиотеки mice, ggplot2, sjPlot, ggstatsplot, ggpubr и logistf. Расчет мощности исследования выполнен в программе EpiInfo 7.2 (CDC, США).

Результаты

Из 232 включенных в исследование пациентов 158 (68,1%) были мужского пола, 74 (31,9%) – женского. Медиана возраста составила 64,8 [56,6; 71,7] года.

Продолжительность первичной госпитализации – 12 [9; 14] дней. На этапе госпитализации смерть наступила в 32 случаях (13,8% из 232 включенных в исследование). Причины смерти на госпитальном этапе были следующие: кардиогенный шок у 21 больного (66% от 32 умерших), механические осложнения ИМ у 7 (22%), острая левожелудочковая недостаточность у 2 (6%), фибрилляция желудочков у 1 (3%), тромбоэмболические осложнения у 1 (3%). Пациенты групп сравнения, выжившие на госпитальном этапе, различались по величине фракции выброса левого желудочка (по Simpson), измеренной перед выпиской: 41 [37; 47] % в группе «случая» против 47 [41; 51] % в группе «контроля», $p < 0,001$.

После выписки и до окончания периода наблюдения летальный исход наступил еще в 22 случаях (9,5% из 232 включенных в исследование). У 13 из них (59% от 22 умерших на данном этапе) причиной смерти стала декомпенсация хронической сердечной недостаточности, у 3 (14%) – повторный ИМ, у 2 (9%) – ургентная аритмия, у 1 (4%) – ишемический инсульт, у 3 (14%) причина смерти неизвестна. Всего в течение двухлетнего периода наблюдения скончались 54 (23,3%) пациента.

Пропущенные данные были отмечены в следующих показателях: нейтрофилы (пропущено 22,4% значений), сердечный тропонин I (19,8%), активированное частичное тромбопластиновое время (13,8%), систолическое артериальное давление (11,2%), диастолическое артериальное давление (11,2%), частота сердечных сокращений (10,8%), эритроциты (9,5%), креатинин (9,5%), гемоглобин (9,1%), глюкоза (8,2%), СКФ (5,6%), тромбоциты (1,7%).

Характеристика общей выборки и сравнение групп «случай» и «контроль» по различным аспектам проведения ЧКВ представлены в табл. 1, характеристика и сравнение групп по потенциальным конфаундерам – в табл. 2. Из исследуемых аспектов ЧКВ группы различались по таким параметрам, как «предилатация», «ВАБК» и «отношение объема контрастного вещества к СКФ более 3,0».

Показатели, по которым исследуемые группы статистически значимо различались в ходе однофакторного анализа (см. табл. 1, 2), были включены в многофакторный анализ методом логистической регрессии. Результаты анализа представлены на рис. 2. По итогам проведенного анализа показано, что из всех аспектов ЧКВ только выполнение предилатации можно считать независимым предиктором смерти в отдаленном периоде наблюдения.

Обсуждение

Обсуждение ключевых результатов

В проведенном исследовании изучена роль большого количества периоперационных показателей как предикторов летального исхода в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с ИМ и феноменом no-reflow, вызванным ЧКВ. Однофакторный анализ позволил предположить, что такие показатели, как «предилатация», «внутриаортальная баллонная контрпульсация» и «отношение объема контрастного вещества к СКФ более 3,0», являются искомыми предикторами. Дальнейший многофакторный анализ с учетом всех доступных анамнестических, клинических, ангиографических и лабораторных конфаундеров подтвердил, что только выполнение предилатации является независимым фактором риска смерти в течение последующих двух лет.

Интерпретация результатов

Проведенное исследование показало роль предилатации как независимого предиктора смерти в отдаленном периоде. Полученные данные представляются весьма любопытными, поскольку логично было бы предположить, что исходной причиной выполнения предилатации должно являться состояние ИОА. Действительно существуют работы, демонстрирующие, что выраженный атеросклероз [14] или тромбоз [15] ИОА ассоциированы с неблагоприятными исходами ИМ. В нашем ис-

Таблица 1. Характеристика общей выборки и сравнение групп «случай» и «контроль» по различным аспектам проведения ЧКВ
Table 1. General sample characteristics and comparison of case/control groups on various aspects of PCI

Показатель / Parameter, n (%)	Общая выборка / General sample, n = 232	Группа «случай» / “case” group, n = 54	Группа «контроль» / “control” group, n = 178	p «случай» vs. «контроль» / “case” vs “control”
Предилатация ИОА / IRA predilation, n (%)	**190 (82)**	**51 (94)**	**139 (78)**	**0,005**
Постдилатация ИОА «баллоном высокого давления» / High-pressure balloon post-dilatation of IRA	35 (15)	7 (13)	28 (16)	0,83
Мануальная вакуумная тромбаспирация / Vacuum assisted manual thromboaspiration	51 (22)	11 (20)	40 (22)	0,88
ВАБК / IABP, n (%)	**16 (7)**	**9 (17)**	**7 (4)**	**0,003**
Интракоронарное введение изосорбида динитрата / Isosorbide dinitrate intracoronary administration	93 (40)	14 (26)	79 (44)	0,20
Интракоронарное введение верапамила гидрохлорида / Verapamil hydrochloride intracoronary administration	48 (21)	7 (13)	41 (23)	0,18
Применение IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов / Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors usage	7 (3)	1 (2)	6 (3)	1,00
Использование «сильного» блокатора P2Y12-рецепторов тромбоцитов / “potent” P2Y12 inhibitors usage	43 (19)	13 (24)	30 (17)	0,69
Использование стента без антипролиферативного покрытия / Bare-metal stent usage	50 (22)	11 (20)	39 (22)	0,91
Имплантация стента с давлением, превышающим «расчетное давление разрыва» / Stents implantation with exceeded rated burst pressure	48 (21)	11 (20)	37 (21)	1,00
Имплантация трех и более стентов / 3 or more stents usage	34 (15)	7 (13)	27 (15)	0,29
Проведение ЧКВ более чем на одной КА / PCI on more than one CA	10 (4)	3 (6)	7 (4)	0,23
Отношение объема контрастного вещества к СКФ > 3,0 / Ratio of contrast agent volume to GFR >3.0	**74 (32)**	**26 (48)**	**48 (27)**	**0,005**

Примечание: *ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; КА – коронарная артерия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *CA – coronary artery; GFR – glomerular filtration rate; IABP – intra-aortic balloon pump; IRA – infarct-related artery; PCI – percutaneous coronary intervention.*

Таблица 2. Характеристика общей выборки и сравнение групп «случай» и «контроль» по потенциальным конфаундерам
Table 2. General sample characteristics and comparison of case/control groups on potential confounders

Показатель / Parameter	Общая выборка / General sample, n = 232	Группа «случай» / "case" group, n = 54	Группа «контроль» / "control" group, n = 178	p «случай» vs. «контроль» / "case" vs "control"
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]	**64,9 [56,7; 71,6]**	**71,7 [64,8; 79,2]**	**62,7 [55,5; 68,2]**	**< 0,001**
Пол (женщины) / Gender (female), n (%)	**74 (32)**	**28 (52)**	**46 (26)**	**< 0,001**
Анамнестические показатели / Anamnestic indicators				
Артериальная гипертензия / Hypertension, n (%)	181 (78)	41 (76)	140 (79)	0,71
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	**64 (28)**	**25 (46)**	**39 (22)**	**< 0,001**
Фибрилляция или трепетание предсердий / Atrial fibrillation or flutter, n (%)	32 (14)	8 (15)	24 (13)	0,82
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	26 (11)	5 (9)	21 (12)	0,81
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе / Ischemic heart disease anamnesis, n (%)	75 (32)	21 (39)	54 (30)	0,25
ИМ в анамнезе / MI anamnesis, n (%)	42 (18)	13 (24)	29 (16)	0,23
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе / Ischemic stroke or intracranial hemorrhage in anamnesis, n (%)	22 (9)	6 (11)	16 (9)	0,60
ЧКВ в анамнезе / PCI in anamnesis, n (%)	20 (9)	6 (11)	14 (8)	0,42
Коронарное шунтирование в анамнезе / Coronary artery bypass surgery in anamnesis, n (%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1,00
Клинические показатели и характеристика реперфузии / Clinical parameters and characteristics of reperfusion				
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mmHg, Me [Q1; Q3]	**130 [120; 140]**	**128 [110; 140]**	**130 [120; 140]**	**0,03**
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mmHg, Me [Q1; Q3]	**80 [70; 87]**	**80 [70; 80]**	**80 [73; 90]**	**0,01**
Частота сердечных сокращений, уд./мин / Heart rate, bpm, Me [Q1; Q3]	78 [67; 85]	80 [67; 94]	76 [66; 84]	0,15
ИМпST / STEMI, n (%)	207 (89)	48 (89)	159 (89)	1,00
Системная ТЛТ / Thrombolysis, n (%)	75 (32)	13 (24)	62 (35)	0,18
Неэффективная системная ТЛТ / Ineffective thrombolysis, n (%)	53 (23)	10 (19)	43 (24)	0,46
Время «боль – баллон», ч / "pain-balloon" time, hours Me [Q1; Q3]	9,0 [4,8; 15,7]	8,3 [4,6; 13,3]	9,4 [5,1; 16,0]	0,34
ОСН III–IV класса после ЧКВ / AHF class III–IV after PCI, n (%)	**33 (14)**	**23 (43)**	**10 (6)**	**< 0,001**
Фибрилляция желудочков / Ventricular fibrillation, n (%)	**17 (7)**	**9 (17)**	**8 (4)**	**0,005**
Ангиографические показатели / Angiographic indicators				
SS, баллы / points, Me [Q1; Q3]	**15 [9; 22]**	**21 [13; 27]**	**14 [8; 21]**	**< 0,001**
SS в ИОА, баллы / SS in IRA, points, Me [Q1; Q3]	**9 [7; 15]**	**12 [8; 21]**	**9 [7; 14]**	**0,002**
TIMI flow grade до ЧКВ, степень / TIMI flow grade before PCI, grade, Me [Q1; Q3]	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0 [0; 1]	0,68
TIMI thrombus grade до ЧКВ, степень / TIMI thrombus grade before PCI, grade, Me [Q1; Q3]	4 [3; 5]	5 [2; 5]	5 [4; 5]	0,28
Выраженность коллатералей к ИОА, степень / Severity of collaterals to IRA, grade, Me [Q1; Q3]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,33
Протяженность поражения в ИОА, мм / IRA lesion length, mm, Me [Q1; Q3]	30 [26; 50]	30 [27; 48]	30 [26; 51]	0,49
Эктазии КА / CA ectasia, n (%)	17 (7)	4 (7)	13 (7)	1,00
Эктазии ИОА / IRA ectasia, n (%)	9 (4)	1 (2)	8 (4)	0,69
Критерии коронарной микрососудистой обструкции / CMVO criteria				
TIMI flow grade после ЧКВ, степень / TIMI flow grade after PCI, grade, Me [Q1; Q3]	**2 [2; 2]**	**2 [1; 2]**	**2 [2; 2]**	**0,001**
Myocardial blush grade после ЧКВ, степень / Myocardial blush grade after PCI, grade, Me [Q1; Q3]	**2 [1; 2]**	**1 [1; 2]**	**2 [1; 2]**	**0,02**
Резолюция сегмента ST после ЧКВ / ST segment resolution after PCI, n (%)	**134 (58)**	**23 (43)**	**111 (62)**	**0,01**
Лабораторные показатели / Laboratory parameters				
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L, Me [Q1; Q3]	**143 [134; 155]**	**139 [131; 151]**	**145 [135; 156]**	**0,03**
Эритроциты, 10^{12} ед./л / Erythrocytes, 10^{12} units/L, Me [Q1; Q3]	**4,7 [4,4; 4,9]**	**4,6 [4,2; 4,8]**	**4,7 [4,4; 5,0]**	**0,03**
Тромбоциты, 10^9 ед./л / Platelets, 10^9 units/L, Me [Q1; Q3]	203 [182; 242]	220 [182; 257]	201 [181; 234]	0,10
Нейтрофилы, 10^9 ед./л / Neutrophils, 10^9 units/L, Me [Q1; Q3]	**5,1 [4,0; 6,3]**	**5,3 [4,5; 8,1]**	**5,1 [3,9; 6,3]**	**0,009**
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L, Me [Q1; Q3]	89 [76; 108]	93 [76; 126]	88 [76; 102]	0,16
СКФ, мл/мин/1,73м² / GFR, mL/min/1.73m², Me [Q1; Q3]	**73 [54; 85]**	**59 [45; 77]**	**76 [61; 86]**	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, Me [Q1; Q3]	**8,4 [7,1; 10,8]**	**10,8 [8,9; 15,5]**	**8,0 [6,8; 9,5]**	**<0,001**
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек / Activated Partial Thromboplastin Clotting Time, sec, Me [Q1; Q3]	54 [32; 90]	62 [36; 138]	51 [32; 89]	0,19
Сердечный тропонин I, нг/мл / Cardiac troponin I, ng/mL, Me [Q1; Q3]	**0,6 [0,1; 6,6]**	**0,3 [0,1; 3,4]**	**0,8 [0,1; 7,7]**	**0,04**

Примечание: *АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; КА – коронарная артерия; ОСН – острая сердечная недостаточность; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТЛТ – тромболитическая терапия; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; Me – медиана; SS – шкала SYNTAX Score; TIMI – тромболизис при инфаркте миокарда (исследовательская группа).*
Note: *AHF – acute heart failure; BP – blood pressure; CA – coronary artery; CMVO – coronary microvascular obstruction; GFR – glomerular filtration rate; IRA – infarct-related artery; Me – median; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; SS – SYNTAX Score; STEMI – ST-elevation myocardial infarction; TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction (research group).*

следовании негативное влияние показателя по шкале SYNTAX Score в ИОА также было подтверждено (см. рис. 2). При этом многофакторный анализ показал, что выполнение предилатации не было обусловлено только ангиографическими характеристиками ИОА, а являлось независимым предиктором отдаленной смерти (см. рис. 2).

Отдельно отметим, что полученные в результате однофакторного анализа данные по ВАБК (доля пациентов с ВАБК была существенно выше в группе умерших), являются наглядным примером влияния вмешивающихся факторов (конфаундеров). Очевидно, что основным показанием к применению ВАБК служит кардиогенный шок, выступающий мощным предиктором летального исхода [7]. Данное соображение убедительно подтверждено в многофакторном анализе (см. рис. 2).

Несмотря на то что техника прямого стентирования (ЧКВ без предилатации) известна уже более 20 лет [16], вопросы механизма ее влияния на прогноз и целесообразности применения до сих пор остаются открытыми. Развитие микротромбоэмболии и последующего феномена no-reflow вследствие фрагментации тромба представляется наиболее рациональным объяснением негативного влияния предилатации на прогноз [17]. Напротив, в ходе прямого стентирования тромботические массы «фиксируются» между стенкой КА и поверхностью стента и риск их дислокации в микрососудистое русло снижается.

В настоящее время техника прямого стентирования описана в значительном количестве работ, демонстрирующих противоречивые результаты. В большинстве ранних работ подтверждена эффективность методики [16]. Дальнейшие исследования оценки перфузии миокарда с помощью магниторезонансной томографии показали как позитивные [18], так и нейтральные результаты [19]. Авторы крупных метаанализов 2015 г., проанализировавших все доступные на тот момент работы, также склонялись к безопасности и эффективности прямого стентирования [20, 21]. Российские коллеги также оценивают обсуждаемую методику в позитивном ключе [22, 23]. При этом в последнем крупном (хоть и нерандомизированном) исследовании целесообразность стратегии прямого стентирования под вопросом [24].

Резюмирую вышесказанное, отметим, что за долгие годы обсуждения стратегии прямого стентирования рутинная клиническая практика претерпела значительные изменения. Для того чтобы понять роль и место обсуждаемого подхода в современной рентгенохирургии, требуется рандомизированное испытание с необходимой мощностью. Выполненная нами работа свидетельствует о том, что несмотря на изменившиеся в последние годы оперативные подходы, стратегия прямого стентирования может быть эффективной.

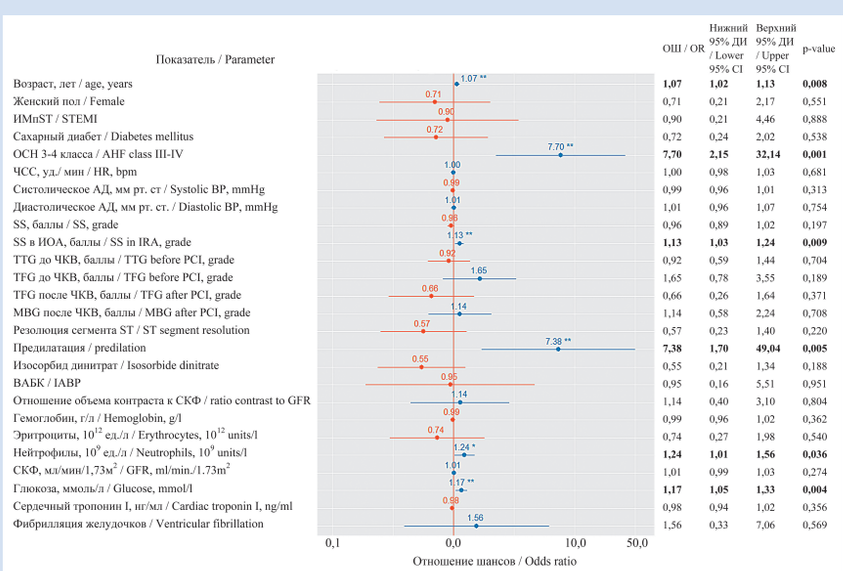


Рисунок 2. Многофакторный анализ показателей, ассоциированных с летальным исходом в течение двух лет после развития коронарной микрососудистой обструкции во время выполнения ЧКВ при ИМ

Примечание: *АД – артериальное давление; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация; ДИ – доверительный интервал; ИМпST – ИМ с подъемом сегмента ST; ИОА – инфаркт-ответственная артерия; ОСН – острая сердечная недостаточность; ОШ – отношение шансов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращений; MBG – шкала Myocardial blush grade; SS – шкала SYNTAX Score; TFG – шкала TIMI flow grade; TTG – шкала TIMI thrombus grade.*

Figure 2. Multivariate analysis of indicators associated with death within two years after the development of CMVO during PCI in MI

Note: *AHF – acute heart failure; BP – blood pressure; CI – confidence interval; GFR – glomerular filtration rate; HR – heart rate; IABP – intra-aortic balloon pump; IRA – infarct-related artery; MBG – Myocardial blush grade; SS – SYNTAX Score; STEMI – ST-elevation myocardial infarction; OR – odds ratio; PCI – percutaneous coronary intervention; TFG – TIMI flow grade; TTG – TIMI thrombus grade.*

Обобщаемость (внешняя валидность)

Выборку пациентов, включенных в настоящее исследование, следует считать репрезентативной больным с феноменом no-reflow и ИМ из реальной клинической практики. О репрезентативности данных свидетельствуют включение больных на базе крупного сосудистого центра с большим «потоком» пациентов, а также выполнение ЧКВ и медикаментозной терапии ИМ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Проведение одно- и многофакторного статистического анализа с учетом большинства принципиальных показателей, потенциально выступающих в роли конфаундеров, позволяет

считать полученные результаты в достаточной мере достоверными и объективными.

Ограничения

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. В настоящую работу было включено 232 пациента, что составило всего 3,1% от всех потенциально доступных больных ИМ, перенесших ЧКВ. Столь малую долю лиц с феноменом no-reflow, по всей видимости, можно объяснить ретроспективным характером исследования. Пациенты с no-reflow первично отбирались по базе данных и затем были верифицированы по данным ангиографии. Вероятно, этот факт стал причиной отбора в исследование больных с более выраженной и стойкой коронарной микрососудистой обструкцией, которую большинство врачей чаще фиксировали в первичной документации.

Еще одним ограничением следует считать малую долю пациентов с имплантацией стента с антипролиферативным покрытием (22%) и низкую частоту использования «сильных» блокаторов $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов (19%), а также IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (3%). Влияние первых двух факторов во многом нивелируется проведенным многофакторным анализом. Низкая же частота применения IIb/IIIa блокаторов не позволяет нам в рамках данной работы оценить отказ от их использования при no-reflow как предиктора неблагоприятного исхода. Скорее всего, обсуждаемое ограничение обусловлено периодом набора пациентов (2013–2020 гг.), в течение которого клиническая практика и спектр доступных препаратов и технологий претерпели определенные изменения.

Также отметим, что выбранный нами дизайн исследования («случай – контроль») дает возможность изучить большое количество факторов риска, но не позволяет проанализировать причинно-следственную связь между найденным фактором и изучаемым исходом [13]. Следовательно, по результатам проведенной работы мы не можем строго утверждать, что выполнение предилатации во время ЧКВ у пациентов с ИМ увеличивает риск смерти в отдаленном периоде. Однако можно констатировать, что изучение данной проблемы в корректно спланированном клиническом испытании является перспективным, что и было установлено в нашей работе.

Озвученные выше ограничения действительно не позволяют оценить прогностическую роль некоторых методик и препаратов (например, IIb/IIIa блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов), однако проведенный многофакторный анализ позволяет считать полученные статистически значимые результаты в отношении предилатации достаточно убедительными.

Заключение

Выполнение предилатации инфаркт-ответственной коронарной артерии у пациентов, получивших коронарную микрососудистую обструкцию (no-reflow) в ходе выполнения экстренного чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда, является независимым фактором риска смерти в течение последующих двух лет. Также независимыми предикторами летального исхода выступают возраст, острая левожелудочковая недостаточность или кардиогенный шок, показатель по шкале SYNTAX score в инфаркт-ответственной артерии, уровни нейтрофилов и глюкозы при поступлении.

Конфликт интересов

А.А. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Починка заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Кузьмичев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Д. Уланова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Мухин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Г. Шарабрин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Синютин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

Информация об авторах

Фролов Алексей Александрович, кандидат медицинских наук ассистент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7228-7563

Author Information Form

Frolov Alexey A., PhD, Assistant at the Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Physician at the Interventional Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod”, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7228-7563

Починка Илья Григорьевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; заведующий кардиологическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5709-0703

Pochinka Ilya G., PhD, Associate Professor, Head of the Endocrinology and Internal Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Head of the Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5709-0703

Фролов Игорь Александрович, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2955-304X

Frolov Igor A., Physician at the Interventional Cardiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2955-304X

Кузьмичев Кирилл Владимирович, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; врач приемного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1513-0313

Kuzmichev Kirill V., Assistant at the Endocrinology and Internal Medicine Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Emergency physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1513-0313

Уланова Нина Дмитриевна, врач приемного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района города Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5107-6051

Ulanova Nina D., Emergency Physician, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region "City Clinical Hospital No. 13 of the Avtozavodsky district of Nizhny Novgorod", Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5107-6051

Мухин Алексей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2336-8900

Mukhin Alexey S., PhD, Professor, Head of the Hospital Surgery Department named after B.A. Korolev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2336-8900

Шарабрин Евгений Георгиевич, доктор медицинских наук профессор кафедры рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5326-7233

Sharabrin Evgeny G., PhD, Professor at the Endovascular Surgery Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5326-7233

Синютин Вадим Николаевич, инженер-технолог готовых лекарственных форм ООО «Аспектус фарма», пос. Развилка, Ленинский городской округ, Московская область, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-0408-2659

Sinyutin Vadim N., Engineer-Technologist of finished dosage forms, LLC "Aspectus pharma", village Razvilka, Leninsky city district, Moscow region, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-0408-2659

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ciofani J.L., Allahwala U.K., Scarsini R., Ekmejian A., Banning A.P., Bhindi R., De Maria G.L. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. Future Cardiol. 2021; 17 (2): 383–397. doi:10.2217/fca-2020-0077.

2. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J., Kloner R.A., Nijveldt R., van Geuns R.M. Berry C., Riksen N.P., Escaned J., van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020; 116 (4): 787–805. doi:10.1093/cvr/cvz301.

3. Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan B., Sethi P., Mukherjee A., Varadarajan P., Pai R.G. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. Int J Angiol. 2021; 30 (1): 15–21. doi:10.1055/s-0041-1725979.

4. Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B., Thiele H., Crea F., Heusch G., Bulluck H., Hausenloy D.J., Berry C., Stiermaier T., Camici P.G., Eitel I. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circ Res. 2019; 125 (2): 245–258. doi:10.1161/circresaha.119.315344.

5. Фролов А. А., Починка И. Г., Шахов Б. Е., Шарабрин Е. Г., Кузьмичев К. В. Феномен коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow) при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с инфарктом миокарда. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020; 24 (1): 18–27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27.

6. 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.

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

8. van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M.F., Bertolotto M., Clement O., Heinz-Peer G., Stacul F., Webb J.A.W., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol. 2018; 28 (7): 2845–2855. doi:10.1007/s00330-017-5246-5.

9. Sway P.S., Fisher L.D., Litwin P., Vignola P.A., Jud- kins M.P., Kemp H.G., Mudd J.G., Gosselin A.J. Aneurysmal coronary artery disease. Circ. 1983; 67: 134–138. doi:10.1161/01.CIR.67.1.134.

10. Schmidt S.A.J., Lo S., Hollestein L.M. Research techniques made simple: sample size estimation and power calculation. Journal of Investigative Dermatology. 2018; 138 (8): 1678–1682. doi:10.1016/j.jid.2018.06.165.

11. Mohammad A.M., Angelika G., Sander G., Georg H., Separation in logistic regression: causes, consequences, and control. Am J Epidemiol. 2018; 187 (4): 864–870, doi:10.1093/aje/kwx299.

12. Austin P..C., White I.R., Lee D.S., van Buuren S. Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation. Canadian Journal of Cardiology. 2021; 37 (9): 1322–1331. doi:10.1016/j.cjca.2020.11.010.

13. Буланов Н.М., Блюсс О.Б., Мунблит Д.Б., Неклюдов Н.А., Бутнару Д.В., Кодзоева Х.Б., Надинская М.Ю., Заикин А.А. Дизайн научных исследований в медицине. Сеченовский вестник. 2021; 12(1): 4–17. doi:10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17.

14. Gao G., Xu H., Zhang D., Song C., Guan C., Xu B., Yin D., Dou K. The Predictive Value of Baseline Target Lesion SYNTAX Score for No-Reflow during Urgent Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. J Interv Cardiol. 2021; 2021: 9987265. doi:10.1155/2021/9987265.

15. Kumar R., Qayyum D., Ahmed I., Rai L., Mir A.,

Awan R., Naseer A.B., Basit A., Sial J.A., Saghir T., Qamar N., Karim M. Predilation Ballooning in High Thrombus Laden STEMIs: An Independent Predictor of Slow Flow/No-Reflow in Patients Undergoing Emergent Percutaneous Coronary Revascularization. J Interv Cardiol. 2023; 2023: 4012361. doi:10.1155/2023/4012361.

16. Möckel M., Vollert J., Lansky A.J., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J.Z., Brodie B.R., Kornowski R., Dudek D., Farkouh M.E., Parise H., Mehran R., Stone G.W; Horizons-AMI Trial Investigators. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2011; 108 (12): 1697–1703. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.040.

17. Neumann F.J., Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardials infarction: convenient, but not improving outcomes. Eur Heart J. 2018; 39 (26): 2480–2483. doi:10.1093/eurheartj/ehy353.

18. Saad M., Stiermaier T., Fuernau G. Pöss J., de Waha-Thiele S., Desch S., Thiele H., Eitel I. Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2019; 283: 88–92. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.141.

19. He J., Kong L.C., Zeng J.T., Shi B.Z., An D.A., Chen B.H., Ding S., Li Z., Yang F., Yang Y.N., Yan F.H., Xiu J.C., Wang H.W., Xu J.R., Ge H., Pu J. Comparison of direct stenting with conventional strategy on myocardial impairments in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2020; 36 (6): 1167–1175. doi:10.1007/s10554-020-01812-w.

20. Li C., Zhang B., Li M., Liu J., Wang L., Liu Y., Wang Z., Wen S. Comparing Direct Stenting With Conventional Stenting in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of 12 Clinical Trials. Angiology. 2016; 67 (4): 317–325. doi:10.1177/0003319715585662.

21. Azzalini L., Millán X., Ly HQ., L'Allier P.L., Jolicoeur E.M. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. J Interv Cardiol. 2015; 28 (2): 119–131. doi:10.1111/joic.12190.

22. Сазанов Г.В., Белоконь О.С. Влияние предилатации на частоту возникновения феномена no/slow-reflow у пациентов с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (2): 284–288. doi:10.17816/KMJ2020-284.

23. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Дьякова А.О. Прямое стентирование инфаркт-связанной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и гипергликемией? Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019; 23 (1 Suppl. 1): S44–S51. doi:10.21688/1681-3472-2019-1S-S44-S51.

24. Mahmoud K.D., Jolly S.S., James S., Džavík V., Cairns J.A., Olivecrona G.K., Renlund H., Gao P., Lagerqvist B., Alazzoni A., Kedev S., Stankovic G., Meeks B., Frøbert O., Zijlstra F. Clinical impact of direct stenting and interaction with thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: Thrombectomy Trialists Collaboration. Eur Heart J. 2018; 39 (26): 2472–2479. doi:10.1093/eurheartj/ehy219.

ORIGINAL STUDIES

REFERENCES

1. Ciofani J.L., Allahwala U.K., Scarsini R., Ekmejian A., Banning A.P., Bhindi R., De Maria G.L. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. Future Cardiol. 2021; 17 (2): 383–397. doi:10.2217/fca-2020-0077.

2. Konijnenberg L.S.F., Damman P., Duncker D.J., Kloner R.A., Nijveldt R., van Geuns R.M. Berry C., Riksen N.P., Escaned J., van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2020; 116 (4): 787–805. doi:10.1093/cvr/cvz301.

3. Kaur G., Baghdasaryan P., Natarajan B., Sethi P., Mukherjee A., Varadarajan P., Pai R.G. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. Int J Angiol. 2021; 30 (1): 15–21. doi:10.1055/s-0041-1725979.

4. Niccoli G., Montone R.A., Ibanez B., Thiele H., Crea F., Heusch G., Bulluck H., Hausenloy D.J., Berry C., Stiermaier T., Camici P.G., Eitel I. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. Circ Res. 2019; 125 (2): 245–258. doi:10.1161/circresaha.119.315344.

5. Frolov A.A., Pochinka I.G., Shakhov B.E., Sharabrin E.G., Kuzmichev K.V. Phenomenon of coronary microvascular obstruction (no-reflow) during percutaneous coronary interventions in patients with myocardial infarction. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020; 24 (1): 18–27. doi:10.21688/1681-3472-2020-1-18-27. (In Russian)

6. 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.

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

8. van der Molen A.J., Reimer P., Dekkers I.A., Bongartz G., Bellin M.F., Bertolotto M., Clement O., Heinz-Peer G., Stacul F., Webb J.A.W., Thomsen H.S. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol. 2018; 28 (7): 2845–2855. doi:10.1007/s00330-017-5246-5.

9. Sway P.S., Fisher L.D., Litwin P., Vignola P.A., Jud- kins M.P., Kemp H.G., Mudd J.G., Gosselin A.J. Aneurysmal coronary artery disease. Circ. 1983; 67: 134–138. doi:10.1161/01.CIR.67.1.134.

10. Schmidt S.A.J., Lo S., Hollestein L.M. Research techniques made simple: sample size estimation and power calculation. Journal of Investigative Dermatology. 2018; 138 (8): 1678–1682. doi:10.1016/j.jid.2018.06.165.

11. Mohammad A.M., Angelika G., Sander G., Georg H., Separation in logistic regression: causes, consequences, and control. Am J Epidemiol. 2018; 187 (4): 864–870, doi:10.1093/aje/kwx299.

12. Austin P..C., White I.R., Lee D.S., van Buuren S. Missing data in clinical research: a tutorial on multiple imputation. Canadian Journal of Cardiology. 2021; 37 (9): 1322–1331. doi:10.1016/j.cjca.2020.11.010.

13. Bulanov N.M., Blyuss O.B., Munblit D.B., Nekliudov N.A., Butnaru D.V., Kodzoeva Kh.B., Nadinskaia M.Yu., Zaikin A.A. Studies and research design in medicine. Sechenov Medical Journal. 2021; 12(1): 4–17. doi:10.47093/2218-7332.2021.12.1.4-17. (In Russian)

14. Gao G., Xu H., Zhang D., Song C., Guan C., Xu B., Yin D., Dou K. The Predictive Value of Baseline Target Lesion SYNTAX Score for No-Reflow during Urgent Percutaneous

Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. J Interv Cardiol. 2021; 2021: 9987265. doi:10.1155/2021/9987265.

15. Kumar R., Qayyum D., Ahmed I., Rai L., Mir A., Awan R., Naseer A.B., Basit A., Sial J.A., Saghir T., Qamar N., Karim M. Predilation Ballooning in High Thrombus Laden STEMIs: An Independent Predictor of Slow Flow/No-Reflow in Patients Undergoing Emergent Percutaneous Coronary Revascularization. J Interv Cardiol. 2023; 2023: 4012361. doi:10.1155/2023/4012361.

16. Möckel M., Vollert J., Lansky A.J., Witzenbichler B., Guagliumi G., Peruga J.Z., Brodie B.R., Kornowski R., Dudek D., Farkouh M.E., Parise H., Mehran R., Stone G.W; Horizons-AMI Trial Investigators. Comparison of direct stenting with conventional stent implantation in acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2011; 108 (12): 1697–1703. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.040.

17. Neumann F.J., Gick M. Direct stenting in ST-elevation myocardials infarction: convenient, but not improving outcomes. Eur Heart J. 2018; 39 (26): 2480–2483. doi:10.1093/eurheartj/ehy353.

18. Saad M., Stiermaier T., Fuernau G. Pöss J., de Waha-Thiele S., Desch S., Thiele H., Eitel I. Impact of direct stenting on myocardial injury assessed by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in ST-elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2019; 283: 88–92. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.141.

19. He J., Kong L.C., Zeng J.T., Shi B.Z., An D.A., Chen B.H., Ding S., Li Z., Yang F., Yang Y.N., Yan F.H., Xiu J.C., Wang H.W., Xu J.R., Ge H., Pu J. Comparison of direct stenting with conventional strategy on myocardial impairments in ST-segment elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. Int J Cardiovasc Imaging. 2020; 36 (6): 1167–1175. doi:10.1007/s10554-020-01812-w.

20. Li C., Zhang B., Li M., Liu J., Wang L., Liu Y., Wang Z., Wen S. Comparing Direct Stenting With Conventional Stenting in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of 12 Clinical Trials. Angiology. 2016; 67 (4): 317–325. doi:10.1177/0003319715585662.

21. Azzalini L., Millán X., Ly HQ., L'Allier P.L., Jolicoeur E.M. Direct stenting versus pre-dilation in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. J Interv Cardiol. 2015; 28 (2): 119–131. doi:10.1111/joic.12190.

22. Sazanov G.V., Belokon' O.S. The effect of predilation on the incidence of the no/slow-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. Kazan medical journal. 2020; 101 (2): 284–288. doi:10.17816/kmj2020-284. (In Russian)

23. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Gorbatenko E.A., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S., Dyakova A.O. Direct stenting in patients with ST-elevation myocardial infarction and hyperglycemia. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2019; 23 (1 Suppl. 1): S44–51. doi:10.21688/1681-3472-2019-1S-S44-S51. (In Russian)

24. Mahmoud K.D., Jolly S.S., James S., Džavík V., Cairns J.A., Olivecrona G.K., Renlund H., Gao P., Lagerqvist B., Alazzoni A., Kedev S., Stankovic G., Meeks B., Frøbert O., Zijlstra F. Clinical impact of direct stenting and interaction with thrombus aspiration in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: Thrombectomy Trialists Collaboration. Eur Heart J. 2018; 39 (26): 2472–2479. doi:10.1093/eurheartj/ehy219.

Для цитирования: *Фролов А.А., Починка И.Г., Фролов И.А., Кузьмичев К.В., Уланова Н.Д., Мухин А.С., Шарабрин Е.Г., Синютин В.Н. Различные аспекты чрескожных коронарных вмешательств как предикторы смерти при инфаркте миокарда и коронарной микрососудистой обструкции (no-reflow). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 54-66. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-54-66*

To cite: *Frolov A.A., Pochinka I.G., Frolov I.A., Kuzmichev K.V., Ulanova N.D., Mukhin A.S., Sharabrin E.G., Sinyutin V.N. Various aspects of percutaneous coronary interventions as predictors of death in myocardial infarction and coronary microvascular obstruction (no-reflow). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 54-66. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-54-66*

УДК 519.6, 14.01.24
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-67-76

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОНДУИТОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПУТИ ОТТОКА В ЛЕГОЧНУЮ АРТЕРИЮ

И.А. Сойнов[1], К.А. Рзаева[1], А.В. Горбатых[2], А.В. Войтов[1], А.Н. Архипов[1], Н.Р. Ничай[1, 3], Ю.Ю. Кулябин[1], С.Н. Манукян[1], А.В. Богачев-Прокофьев[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный проспект, 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

• Впервые выполнена оценка упруго-эластических свойств разного типа кондуитов в отдаленном периоде с использованием трансторакальной ЭхоКГ. Оценка эластических свойств позволит прогнозировать дегенеративные изменения кондуита и выбрать оптимальный протез.

Цель	Оценить изменения ригидности и растяжимости кондуитов у пациентов после формирования пути оттока в легочную артерию в сравнении с контрольной группой здоровых детей.
Материалы и методы	В двухцентовое проспектовое нерандомизированное исследование включены 58 человек с дисфункцией правого желудочка, которым была выполнена первичная имплантация кондуита в возрасте от 3 до 15 лет. Для оценки эластических свойств легочной артерии введена контрольная группа из 25 пациентов (здоровые дети, которые дали согласие на исследование). Исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Все пациенты были разделены на четыре группы: здоровые дети (n = 25) и больные с формированием пути оттока из правого желудочка легочным гомографтом (n = 28), ксенокондуитом Contegra (n = 19), ксеноперикардиальным кондуитом (n = 11).
Результаты	Единственными отличиями между исследуемыми группами детей были индексы конечного диастолического и систолического объема правого желудочка, фракционное измерение площади правого желудочка, а также выраженная легочная и трикуспидальная регургитация. В отдаленном периоде (через 12 и 24 мес.) зарегистрирована значимая разница как по показателю ригидности, так и эластичности. Через 12 мес. только степень трикуспидальной регургитации была статистически значимо ниже в контрольной группе. Через 24 мес. отличались пиковый градиент между правым желудочком и легочной артерией, который был статистически значимо выше в группе ксеноперикардиальных кондуитов, и степень легочной регургитации, которая была статистически значимо ниже в контрольной группе.
Заключение	Кондуиты в отдаленном периоде имеют более высокую жесткость в сравнении с нормальной легочной артерией, что может влиять на будущую функцию кондуитов.

Ключевые слова Растяжимость • Ригидность • Кондуит • Дисфункция правого желудочка

Поступила в редакцию: *11.11.2023;* ***поступила после доработки:*** *04.12.2023;* ***принята к печати:*** *03.01.2024*

Для корреспонденции: *Илья Александрович Сойнов, i_soynov@mail.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Ilya A. Soynov, i_soynov@mail.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF CONDUITS DURING THE FORMATION OF THE OUTFLOW TRACT INTO THE PULMONARY ARTERY

I.A. Soynov[1], K.A. Rzaeva[1], A.V. Gorbatykh[2], A.V. Voitov[1], A.V. Arkhipov[1], N.R. Nichay[1, 3], Yu.Yu. Kulyabin[1], S.N. Manukyan[1], A.V. Bogachev-Prokophiev[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [2] Federal State Budgetary Institution "V. A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Akkuratova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197341; [3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 52, Krasniy Prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

• We have evaluated the rigidity and distensibility of conduits in the long-term period using transthoracic echocardiography. The assessment of elastic properties will make it possible to predict degenerative changes in the conduit and choose the optimal prosthesis.

Aim	To evaluate changes in the rigidity and distensibility of conduits in patients after the formation of an outflow tract into the pulmonary artery in comparison with the control group of "healthy" children.
Methods	The prospective non-randomized two-center study included 58 people with right ventricular dysfunction who underwent primary conduit implantation between the ages of 3 and 15 years. To assess the elastic properties of the pulmonary artery, a control group of 25 patients (healthy children who agreed to participate in the study) was introduced. The study was carried out at the Meshalkin National Medical Research Center and the Almazov National Medical Research Centre. All patients were divided into 4 groups: healthy children (n = 25), formation of the outflow tract with a pulmonary homograft (n = 28), and formation of the outflow tract with Contegra conduit (n = 19), formation with a xenopericardial conduit (n = 11).
Results	The only differences between the groups were the RV EDV index, RV CVD index, RV FIP, severe pulmonary regurgitation, and tricuspid regurgitation. There is a significant difference between the groups in the long-term period (after 12 and 24 months), both in terms of rigidity and elasticity. The only difference in the long-term period after 12 months was the degree of tricuspid regurgitation, which was significantly lower in the control group. After 24 months, the peak gradient between the right ventricle and the pulmonary artery was different, which was significantly higher in the group of xenopericardial conduits and the degree of pulmonary regurgitation, which was significantly lower in the control group.
Conclusion	The conduits show higher stiffness in the long-term period in contrast to the normal pulmonary artery, which may affect the durability of the conduits.
Keywords	Rigidity • Distensibility • Pulmonary homograft • Right ventricular dysfunction

Received: *11.11.2023;* ***received in revised form:*** *04.12.2023;* ***accepted:*** *03.01.2024*

Введение

Реконструктивные операции на выходном отделе правого желудочка и стволе легочной артерии позволяют успешно корригировать сложные врожденные пороки сердца, такие как тетрада Фалло, атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки/интактной межжелудочковой перегородкой, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, сложные формы транспозиции магистральных артерий и общий артериальный ствол [1]. Однако по-прежнему остаются проблемы, связанные со стенозом или недостаточностью клапана легочной артерии, которые приводят к дисфункции правого желудочка [2]. Решением данной задачи может быть реконструктивная операция по формированию клапаносодержащего кондуита [3]. Несмотря на значительные достижения в кардиохирургии, до сих пор нет идеального кондуита для реконструкции выходного тракта правого желудочка [2, 4]. В результате усиленного кальциевого обмена в организме ребенка кондуиты теряют исходные функции, что приводит к их кальцификации и нарушению растяжимости тканей, особенно у клапаносодержащих трубчатых протезов малого диаметра [2, 4]. Впервые неинвазивная оценка физико-механических свойств маги-

стральных артерий с помощью эхокардиографии использована как прогностический фактор для легочной и системой гипертензии [6, 7]. В последующем неинвазивную оценку ригидности и растяжимости легочной артерии стали применять для прогноза дегенеративных процессов в кондуите для оптимизации выбора трубчатого протеза [5, 8].

Цель исследования – оценить изменения ригидности и растяжимости кондуитов у пациентов после формирования пути оттока в легочную артерию в сравнении с контрольной группой здоровых детей.

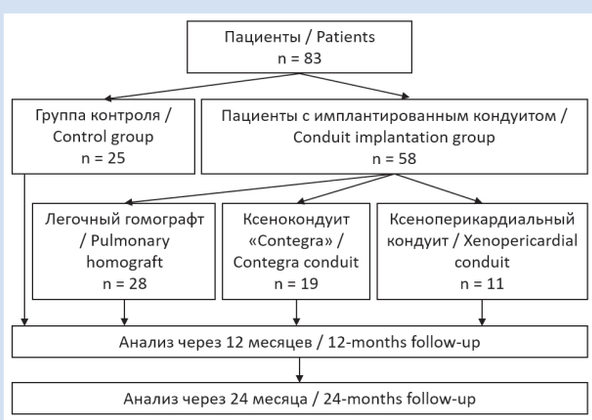
Материалы и методы

Дизайн исследования

В настоящее двухцентровое проспективное нерандомизированное исследование включены 58 человек с дисфункцией правого желудочка, которым была выполнена первичная имплантация кондуита в возрасте от 3 до 15 лет. Для оценки ригидности и растяжимости легочной артерии была введена контрольная группа из 25 пациентов (здоровые дети, родители (законные представители) которых дали согласие на исследование). Исследование выполнено в двух крупных центрах: ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на четыре группы (*рисунок*): здоровые дети (n = 25) и пациенты с формированием пути оттока из правого желудочка легочным гомографтом (n = 28) (ООО «Кардиостар», Санкт-Петербург, Россия), ксенокондуитом Contegra (n = 19) (Medtronic, США), ксеноперикардиальным кондуитом (n = 11) («БиоЛАБ-КК/Б», ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия). Выбор имплантированного протеза зависел от предпочтений оперирующего хирурга.

Конечные точки исследования: первичная конечная точка: изменения физико-механических свойств кондуитов в позиции легочной артерии; вторичная конечная точка: ремоделирование правого желудочка (индекс конечного диастолического объема правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка).



Дизайн исследования
Study design

Критерии включения: пациенты с легочной регургитацией и дисфункцией правого желудочка, которым была выполнена первичная имплантация кондуита в возрасте от 3 до 15 лет

Критерии исключения: пациенты с периферическими стенозами легочных артерий, пациенты с легочной гипертензией, пациенты с пневмонией.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА пересмотра 2013 г. и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол № 10 от 15.10.2019). Родители (законные представители) подписывали информированное согласие на участие в исследование.

Методы исследования

Трансторакальная эхокардиография выполнена всем пациентам по стандартной методике в положении на спине или на левом боку. Исследование проведено на ультразвуковых системах Philips Ultrasound (США), Vivid iq (GE HealthCare, США) секторными датчиком с диапазоном частот от 3,5 до 8 МГц, а также матричным датчиком 3V и включало одно-, двух- и трехмерное сканирование с применением допплерографии в импульсном и постоянно-волновом режимах, а также цветное допплеровское картирование кровотока. Измерены следующие показатели: конечный диастолический объем правого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, конечный систолический объем правого желудочка, легочная регургитация, трикуспидальная регургитация, градиенты давления на легочной артерии или кондуитах. Все индексы рассчитаны по отношению к площади поверхности тела.

Эластические свойства легочной артерии оценены в М режиме на уровне бифуркации – на 5 мм проксимальнее от бифуркации легочных артерий. Курсор был установлен строго перпендикулярно центральной линии легочного ствола. Произведены измерения максимальных и минимальных размеров легочного ствола с ЭКГ синхронизацией. Максимальный размер брался в конечной систоле (определяемой как начало зубца Т на ЭКГ), а минимальный – в конце диастолы (определяемой как начало QRS на ЭКГ) для установления конечного систолического размера (A s) и конечного диастолического размера (A d) соответственно. Диаметры сосудов в конце систолы (Ds) и конце диастолы (Dd) были получены из уравнения: $D = 2 \times \sqrt{(A / \pi)}$.

$$\text{Индекс растяжимости} = \frac{(A\,s - A\,d) \times 100}{\text{импульсное давление} \times A\,d}\ (10^{-3}\ \text{кПа}^{-1})$$

$$\text{Индекс ригидности} = \frac{\ln(SPAP/DPAP)}{(D\,s - D\,d)/D\,d}\ (10^{-3}\ \text{кПа}^{-1})$$

Катетеризация сердца выполнена для тезиометрии в правом желудочке и легочной артерии перед операцией.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Stata 14 (StataCorp LLC, США). Оценивали нормальность распределения признака с критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей (Me (25%; 75%)), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) и долей (%). При сравнении трех независимых групп по одному количественному признаку использованы методы непараметрической статистики (ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису). При выявлении статистически значимых различий в группах проведено парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для преодоления проблем множественных сравнений. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Основные клинико-демографические характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Единственными отличиями между группа-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1. Baseline and demographic characteristics

Показатель / Parameter	Легочный гомографт / Pulmonary homograft, n = 28	Ксенокондуит Contegra / Contegra conduit, n = 19	Ксеноперикардиальный кондуит / Xenopericardial conduit, n = 11	Контрольная группа / Control group, n = 25	ANOVA
Возраст, лет / Age, years, Me (25%; 75%)	10 (8; 11)	9 (7; 10)	10 (8; 13)	9,5 (8; 12)	0,09
Вес, кг / Weight, kg, Me (25%; 75%)	34 (28; 41)	32 (25; 39)	35 (27; 44)	33,5 (27; 42)	0,15
ППТ, м^2 / BSA, m^2, Me (25%; 75%)	1,2 (1,05; 1,32)	1,15 (1,01; 1,32)	1,22 (1,04; 1,35)	1,18 (1,05; 1,33)	0,22
Пол (муж.) / Sex (male), n (%)	15 (53,5)	10 (52,6)	5 (45,5)	12 (48)	0,73
Первичный диагноз / Primary diagnosis n (%):					
– ТФ / TF	10 (35,7)	8 (42,1)	5 (45,5)	–	0,71
– АЛА с ДМЖП / PA with VSD	2 (7,15)	0 (0)	0 (0)	–	> 0,99
– ДОМС ПЖ / DORV	2 (7,15)	0 (0)	0 (0)	–	> 0,99
– АЛА с ИМЖП / PA without VSD	1 (3,6)	1 (5,3)	0 (0)	–	> 0,99
– Сложные ТМС / Complex TGV	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	–	> 0,99
– КСЛА/PS	12 (42,8)	10 (52,6)	6 (54,5)	–	0,72
иКДО ПЖ, мл/м^2 / EDVI RV, mL/m^2, Me (25%; 75%)	142 (126; 155)	144 (131; 160)	140 (122; 151)	52 (47; 66)	<0,01
иКСО ПЖ, мл/м^2 / ESVI RV, mL/m^2, Me (25%; 75%)	67 (55; 71)	62 (51; 68)	63 (54; 69)	22 (18; 27)	<0,01
ФИП ПЖ / FAC RV, %, Me (25%; 75%)	28 (25; 30)	30 (27; 32)	30 (26; 34)	45 (40; 48)	< 0,01
Выраженная ЛР / Pronounced PR, n (%)	28 (100)	19 (100)	11 (100)	0 (0)	< 0,01
ТР / TR, n (%):					
0 ст.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22 (88)	< 0,01
I ст.	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	3 (12)	0,23
II ст.	16 (57,2)	12 (63,1)	8 (72,7)	0 (0)	< 0,01
III ст.	12 (42,8)	6 (31,6)	3 (27,3)	0 (0)	< 0,01
Аритмии / Arrythmias, n (%)	2 (7,15)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0,49

Примечание: *АЛА с ДМЖП – атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки; АЛА с ИМЖП – атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой; ДОМС ПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; иКДО ПЖ – индекс конечного диастолического объема правого желудочка; иКСО ПЖ – индекс конечного систолического объема правого желудочка; КСЛА – клапанный стеноз легочной артерии; ЛР – легочная регургитация; ППТ – площадь поверхности тела; ТМС – транспозиция магистральных сосудов; ТР – трикуспидальная регургитация; ТФ – тетрада Фалло; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка.*

Note: *BSA – body surface area; DORV – double deviation of main vessels from right ventricle; EDVI RV – end-diastolic volume index of right ventricle; ESVI RV – end-systolic volume index of right ventricle; FAC RV – fractional area change of right ventricle; PA with VSD – pulmonary atresia with ventricular septal defect; PA without VSD – pulmonary atresia without ventricular septal defect; PR – pulmonary regurgitation; PS – pulmonary valve stenosis; TF – tetralogy of Fallot; TGV – transposition of the great vessels; TR – tricuspid regurgitation.*

ми были индексы конечного диастолического и систолического объема правого желудочка, фракционное измерение площади правого желудочка, а также выраженная легочная и трикуспидальная регургитация.

Оценка ригидности и растяжимости легочной артерии и кондуитов представлена в табл. 2. Между группами в отдаленном периоде (через 12 и 24 мес.) отмечена значимая разница как по показателю ригидности, так и растяжимости.

Отдаленные результаты функции правого желудочка представлены в табл. 3.

Так, единственным различием между исследуемыми через 12 мес. стала степень трикуспидальной регургитации, которая была статистически значимо ниже в контрольной группе. Через 24 мес. различались пиковый градиент между правым желудочком и легочной артерией, который был статистически значимо выше в группе ксеноперикардиальных кондуитов, и степень легочной регургитации, которая была статистически значимо ниже в группе здоровых детей.

Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в кардиохирургии, у нас до сих пор нет идеального кондуита для реконструкции выходного тракта правого желудочка [2]. В результате усиленного кальциевого обмена в организме ребенка кондуиты теряют исходные функции, что приводит к их кальцификации и нарушению физико-механических свойств, особенно у клапаносодержащих трубчатых протезов малого диаметра (≤ 16 мм), используемых у младенцев и детей раннего возраста [2, 4].

Легочная артерия играет важную роль в переходе от пульсирующего кровотока в правом желудочке к почти постоянному кровотоку на капиллярном уровне с минимальными затратами энергии [9]. Сохранение связи «правый желудочек – легочная артерия» имеет основополагающее значение для поддержания гемодинамики в правых отделах сердца и дистальных отделах легочной артерии [10]. Растяжимость легочной артерии является важным фактором, определяющим эту взаимосвязь, при этом повышенная жесткость приводит к увеличению пульсирующей нагрузки на правый желудочек, снижению сократительной способности и усилению передачи энергии в более мелкие легочные сосуды [9]. Повышенная жесткость в легочной артерии может служить как признаком периферических стенозов, так и кальциноза сосудистые стенки [5, 11]. Независимо от основной причины можно предположить, что механические изменения играют патофизиологическую роль в клиническом прогрессировании заболевания [11]. Эта концепция подтверждается предварительными данными, свидетельствующими о том, что снижение растяжимости связано с ухудшением прогноза жизни [12].

В нашем исследование мы решили сравнить физико-механические свойства различных типов графтов с нативной легочной артерией. Все пациенты после имплантации легочного кондуита (легочный гомографт, ксеновенозный кондуит Contegra, кс-

Таблица 2. Растяжимость и ригидность легочной артерии и кондуитов в исследуемых группах
Table 2. Extensibility and rigidity of the pulmonary artery and conduits

Показатель / Parameter	Легочный гомографт / Pulmonary homograft, n = 28	Ксенокондуит Contegra / Contegra conduit, n = 19	Ксеноперикардиальный кондуит / Xenopericardial conduit, n = 11	Контрольная группа / Control group, n = 25	ANOVA
Индекс растяжимости / Index extensibility (10^{-3} кПа$^{-1}$)					
Ранний послеоперационный период / Early postoperative period, Me (25%; 75%)	129 (113; 144)	120 (104; 132)	124 (108; 137)	132 (111; 149)	0,08
12 мес. после операции / 12 months after operation, Me (25%; 75%)	118 (100; 135)	100 (92; 109)	91 (82; 100)	130 (109; 149)	< 0,01
24 мес. после операции / 24 months after operation, Me (25%; 75%)	106,8 (89; 122)	82 (70; 98)	67 (54; 77)	129 (118; 145)	< 0,01
Индекс ригидности / Index rigidity (10^{-3} кПа$^{-1}$)					
Ранний послеоперационный период / Early postoperative period, Me (25%; 75%)	1,88 (1,72; 2)	2,05 (1,9; 2,19)	1,99 (1,8; 2,1)	1,78 (1,61; 1,92)	0,221
12 мес. после операции / 12 months after operation, Me (25%; 75%)	1,99 (1,9; 2,18)	2,2 (2; 2,4)	2,25 (2,1; 2,4)	1,85 (1,66; 2)	< 0,01
24 мес. после операции / 24 months after operation, Me (25%; 75%)	2,2 (1,95; 2,4)	2,55 (2,3; 2,7)	3,1 (2,9; 3,5)	1,9 (1,73; 2,05)	< 0,01

ноперикардиальный кондуит) имели высокие показатели растяжимости, достоверно не отличающиеся от детей с нормальной тканью легочной артерии. Однако хочется отметить более низкие показатели растяжимости ксеновенозного кондуита Contegra в отличие от других графтов. Возможно, это связано с консервацией глутаровым альдегидом, который может влиять на ригидность тканей [13, 14]. В отдаленном периоде растяжимость и ригидность кондуитов значительно отличались от нативной ткани легочной артерии. Наибольшую жесткость показал ксеноперикардиальный кондуит. Данный тип кондуита имеет естественную биологическую структуру с низкой тромбогенностью и отличается невысокой стоимостью, однако широкое применение ксеноперикардиальных графтов в хирургии врожденных пороков сердца показало главный минус – быстрое кальцинирование стенки и клапана трубчатого протеза относительно других типов кондуитов [5, 8, 12].

Наилучшими показателями растяжимости обладал легочный гомографт. По данным многих авторов, легочный гомографт имеет ряд особенностей, среди которых высокая эластичность стенки и низкая частота кальциноза кондуита в раннем и среднесрочном периоде наблюдения [2, 12, 15]. Однако, по данным T. Konuma и коллег, увеличение антител в крови может приводить к фиброзу или кальцинозу кондуита в отдаленном периоде [16]. Возможно,

Таблица 3. Отдаленные результаты функции правого желудочка в исследуемых группах
Table 3. Long-term results of the function of the right ventricle

Показатель / Parameter	Легочный гомографт / Pulmonary homograft, n = 28	Ксенокондуит Contegra / Contegra conduit, n = 19	Ксеноперикардиальный кондуит / Xenopericardial conduit, n = 11	Контрольная группа / Control group, n = 25	ANOVA
12 мес. наблюдения / 12-months follow-up					
иКДО ПЖ, мл/м² / EDVI RV, mL/m², Me (25%; 75%)	52 (45; 64)	51 (47;66)	56 (44; 68)	48(44; 58)	0,38
иКСО ПЖ, мл/м² / ESVI RV, mL/m², Me (25%; 75%)	26 (25; 30)	28 (26; 31)	28 (25; 30)	20 (18; 24)	0,12
ФИП ПЖ / FAC RV, %, Me (25%; 75%)	42 (40; 45)	39 (36; 41)	38 (36; 42)	47 (41; 50)	0,44
Пиковый градиент давления ПЖ/ЛА / RV/PA peak gradient, Me (25%; 75%)	7 (6; 9)	15 (10; 18)	21 (16; 25)	8 (7; 10)	0,54
Выраженная ЛР / Pronounced PR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
ТР / TR, n (%): 0 ст I ст. II ст. III ст.	 8 (28,6) 19 (67,8) 1 (3,6) 0 (0)	 5 (26,3) 14 (73,7) 0 (0) 0 (0)	 3 (27,6) 7 (63,3) 1 (9,1) 0 (0)	 22 (88) 3 (12) 0 (0) 0 (0)	 < 0,01 < 0,01 0,30 > 0,99
Аритмии / Arrythmias, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
24 мес. наблюдения / 24-months follow-up					
иКДО ПЖ, мл/м² / EDVI RV, mL/m², Me (25%; 75%)	54 (48; 63)	54 (49; 67)	61 (52; 71)	50 (47; 58)	0,101
иКСО ПЖ, мл/м² / ESVI RV, mL/m², Me (25%; 75%)	27 (25; 30)	29 (27; 33)	30 (27; 35)	21 (18; 25)	0,091
ФИП ПЖ / FAC RV, %, Me (25%; 75%)	40 (38; 43)	39 (35; 41)	37 (33; 39)	45 (40; 49)	0,128
Пиковый градиент давления ПЖ/ЛА / RV/PA peak gradient, Me (25%; 75%)	10 (8; 14)	21 (17; 27)	35 (26; 41)	9 (8; 11)	0,046
Выраженная ЛР / Pronounced PR, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
ТР / TR, n (%): 0 ст. I ст. II ст. III ст.	 7 (25) 20 (71,4) 1 (3,6) 0 (0)	 2 (10,5) 15 (79) 2 (10,5) 0 (0)	 0 (0) 8 (72,7) 3 (27,3) 0 (0)	 22 (88) 3 (12) 0 (0) 0 (0)	 < 0,01 < 0,01 0,023 > 0,99
Аритмии / Arrythmias, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0,99

Примечание: *иКДО ПЖ – индекс конечного диастолического объема правого желудочка; иКСО ПЖ – индекс конечного систолического объема правого желудочка; ЛА – легочная артерия; ЛР – легочная регургитация; ТР – трикуспидальная регургитация; ФИП ПЖ – фракционное изменение площади правого желудочка.*
Note: *EDVI RV – end-diastolic volume index of right ventricle; ESVI RV – end-systolic volume index of right ventricle; FAC RV – fractional area change of right ventricle; PH – pulmonary homograft; PR – pulmonary regurgitation; TR – tricuspid regurgitation; XPC – xenopericardial conduit.*

иммунная реакция способствовала значимым различиям ригидности и растяжимости между тканями легочного гомографта и «нативной» тканью легочной артерии.

Ксеновенозный кондуит Contegra имел большую ригидность относительно легочного гомографта или нативной легочной артерии, но продемонстрировал более эффективные физико-механические свойства относительно ксеноперикардиального кондуита. Несмотря на ряд преимуществ ксенографта Contegra (широкий размерный ряд, анатомическая непрерывность кондуита и клапана, протяженная длина приточной и выводной трубчатых частей протеза), основным недостатком данного типа кондуита является иммунная воспалительная реакция, которая часто приводит к отдаленному кальцинозу стенки кондуита и стенозу дистального анастомоза за счет пролиферации неоинтимы [2, 13, 14]. Иммунная реакция вызывает гистопатологические изменения в кондуите и устьях легочных артерий, такие как диффузное утолщение стенки, отложение коллагена и внеклеточного матрикса, повышение сосудистого тонуса, что может менять жесткость ксенографта [17].

Несмотря на изменения растяжимости и ригидности различных кондуитов в сравнении с «нативной» легочной артерией, функция правого желудочка не менялась в отдаленном периоде. Однако дальнейшее увеличение жесткости за счет кальциноза стенки и клапана может приводить к дисфункции правого желудочка, как это описано в других работах [17].

Ограничение исследования

Представленное исследование нерандомизированное – по результатам рандомизированного исследования должны быть получены качественно новые данные. Ультразвуковое исследование выполнено двумя специалистами, что также могло повлиять на результаты. Увеличение контрольной точки до 5 лет может позволить получить новые данные относительно эластических свойств кондуитов.

Заключение

Кондуиты в отдаленном периоде имеют более высокую жесткость в отличие от нормальной легочной артерии, что может влиять на будущую функцию кондуитов. Наиболее оптимальными показателями ригидности и эластичности среди кондуитов в отдаленном периоде обладал легочный гомографт, в то время как ксеноперикардиальный кондуит показал наибольшую жесткость среди кондуитов.

Конфликт интересов

И.А. Сойнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Рзаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Горбатых заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Войтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Архипов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Р. Ничай заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Ю. Кулябин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Н. Манукян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья поддержана грантом 21-75-10041 Российского научного фонда (по мероприятию «Проведение исследований научными группами под руководством молодых ученых» президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в т. ч. молодыми) и проектом № 22-25-20102 (соглашение № 22-25-20102 от 22.03.2022 с Российским научным фондом и соглашение № р-29 от 13.03.2023 с министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

Информация об авторах

Сойнов Илья Александрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

Рзаева Ксения Асифовна, аспирант центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Author Information Form

Soynov Ilya A., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery for Congenital Heart Defects, Senior Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

Rzaeva Ksenia A., Postgraduate Student, Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “V. A. Almazov National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Горбатых Артем Викторович, кандидат медицинских наук заведующий научно-исследовательской лабораторией интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4017-4198

Gorbatykh Artyom V., PhD, Head of the Research Laboratory of Interventional Surgery, Endovascular Image-guided Diagnostics and Treatment Specialist, Department of Image-guided Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Cardiovascular Surgeon at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after V. A. Almazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4017-4198

Войтов Алексей Викторович, врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3797-4899

Voitov Alexey V., Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery for Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3797-4899

Архипов Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением врожденных пороков сердца, старший научный сотрудник центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3234-5436

Arkhipov Alexey N., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Congenital Heart Defects, Senior Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3234-5436

Ничай Наталья Романовна, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1763-9535

Nichay Natalya R., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery for Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Assistant at the Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1763-9535

Кулябин Юрий Юрьевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2361-5847

Kulyabin Yuri Y., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery for Congenital Heart Defects, Junior Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2361-5847

Манукян Сережа Нерсесович, ординатор по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7083-2297

Manukyan Sergei N., Resident, Endovascular Image-guided Diagnostics and Treatment Specialist, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7083-2297

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук директор института патологии кровообращения, врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4625-4631

Bogachev-Prokophiev Alexander V., PhD, Director of the Institute of Circulatory Pathology, Cardiovascular Surgeon at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4625-4631

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Voitov A.V., Kuznetsova E.V., Soynov I.A., Zubritskiy A.V,. Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an analysis of clinical data. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;27(1):34-41. doi: 10.1093/icvts/ivy029.

2. Сойнов И.А., Журавлева И.Ю., Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Афанасьев А.В., Алешкевич Н.П., Богачев-Прокофьев А.В., Караськов А.М. Клапансодержащие кондуиты в детской кардиохирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018;(1):75-81. doi:10.17116/hirurgia2018175-81.

3. Омельченко А.Ю., Сойнов И.А., Горбатых Ю.Н., Кулябин Ю.Ю., Горбатых А.В., Ничай Н.Р., Войтов А.В., Богочев-прокофьев А.В. Дисфункция правого желудочка у пациентов после коррекции тетрады Фалло: все ли вопросы решены? Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(6):84-90. doi: 10.17116/hirurgia2017684-90

4. Qian T., Yuan H., Chen C., Liu Y., Lu T., Huang C., Wu Z. Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction in Infants and Young Children. Front Surg. 2021;8:719840. doi: 10.3389/fsurg.2021.719840.

5. Costa F.D.A.D. Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction in Children: Are We Improving? World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020;11(2):148-149. doi: 10.1177/2150135119892935.

6. Magoń W., Stępniewski J., Waligóra M,. Jonas K., Podolec P., Kopeć G. Pulmonary Artery Elastic Properties After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Can J Cardiol. 2019;35(4):422-429. doi: 10.1016/j.cjca.2019.01.016.

7. Soynov I., Sinelnikov Y., Gorbatykh Y., Omelchenko A., Kornilov I., Nichay N., Bogachev-Prokophiev A., Karaskov A. Modified reverse aortoplasty versus extended anastomosis in patients with coarctation of the aorta and distal arch hypoplasia. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(1):254-261. doi: 10.1093/ejcts/ezx249.

8. Vitanova K, Cleuziou J, Hörer J, Kasnar-Samprec J, Vogt M, Schreiber C, Lange R. Which type of conduit to choose for right ventricular outflow tract reconstruction in patients below 1 year of age?†. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(6):961-6; discussion 966. doi: 10.1093/ejcts/ezu080.

9. Jeffery T.K., Wanstall J.C. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. Pharmacol Ther. 2001;92(1):1-20. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00157-7.

10. O'Rourke M.F., Yaginuma T., Avolio A.P. Physiological and pathophysiological implications of ventricular/vascular coupling. Ann Biomed Eng. 1984;12(2):119-34. doi: 10.1007/BF02584226.

11. Sanz J., Kariisa M., Dellegrottaglie S., Prat-González S., Garcia M.J., Fuster V., Rajagopalan S. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(3):286-95. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.08.007.

12. Murala J.S., Vela R.J., Geoffrion T., Chopra S., Guhathakurtha S., Pezzella T., Cherian K.M. Right ventricular outflow tract obstruction: a quest for ideal management. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2018;26(6):451-460. doi: 10.1177/0218492318779963.

13. Yong M.S., Yim D., d'Udekem Y., Brizard C.P., Robertson T., Galati J.C., Konstantinov I.E. Medium-term outcomes of bovine jugular vein graft and homograft conduits in children. ANZ J Surg. 2015;85(5):381-5. doi: 10.1111/ans.13018.

14. Patel P.M., Herrmann J.L., Rodefeld M.D., Turrentine M.W., Brown J.W. Bovine jugular vein conduit versus

pulmonary homograft in the Ross operation. Cardiol Young. 2020;30(3):323-327. doi: 10.1017/S1047951119003007.

15. Сойнов И.А., Манукян С.Н., Рзаева К.А., Войтов А.В., Тимченко Т.П., Кобелев Е., Архипов А.Н., Ничай Н.Р., Кулябин Ю.Ю., Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В. Варианты дисфункций пути оттока из правого желудочка. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2023;16(4):351–357. doi:10.17116/kardio202316041351

16. Konuma T., Devaney E.J., Bove E.L., Gelehrter S., Hirsch J.C., Tavakkol Z., Ohye R.G. Performance of CryoValve SG decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts. Ann Thorac Surg. 2009;88(3):849-54; discussion 554-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.003.

17. Shen J.Y., Cai Z.Y., Sun L.Y., Yang C.D., He B. The Application of Intravascular Ultrasound to Evaluate Pulmonary Vascular Properties and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(2):103-11. doi: 10.1016/j.echo.2015.08.018.

REFERENCES

1. Nichay N.R., Zhuravleva I.Y., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Voitov A.V., Kuznetsova E.V., Soynov I.A., Zubritskiy A.V,. Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an analysis of clinical data. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;27(1):34-41. doi: 10.1093/icvts/ivy029.

2. Soynov I.A., Zhuravleva I.Iu., Kulyabin Yu.Yu., Nichay N.R., Afanas'ev A.V., Aleshkevich N.P., Bogachev-Prokof'ev A.V., Karas'kov A.M. Valved conduits in pediatric cardiac surgery. Pirogov Russian Journal of Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2018;(1):75-81. doi:10.17116/hirurgia2018175-81. (In Russian)

3. Omel'chenko A.Iu., Soynov I.A., Gorbatykh Iu.N., Kulyabin Yu.Yu., Gorbatykh A.V., Nichay N.R., Voitov A.V., Bogochev-prokophiev A.V. Right ventricular dysfunction after tetralogy of Fallot repair: are all questions resolved? Pirogov Russian Journal of Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2017;(6):84-90. doi: 10.17116/hirurgia2017684-90 (In Russian)

4. Qian T., Yuan H., Chen C., Liu Y., Lu T., Huang C., Wu Z. Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction in Infants and Young Children. Front Surg. 2021;8:719840. doi: 10.3389/fsurg.2021.719840.

5. Costa F.D.A.D. Conduits for Right Ventricular Outflow Tract Reconstruction in Children: Are We Improving? World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020;11(2):148-149. doi: 10.1177/2150135119892935.

6. Magoń W., Stępniewski J., Waligóra M,. Jonas K., Podolec P., Kopeć G. Pulmonary Artery Elastic Properties After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Can J Cardiol. 2019;35(4):422-429. doi: 10.1016/j.cjca.2019.01.016.

7. Soynov I., Sinelnikov Y., Gorbatykh Y., Omelchenko A., Kornilov I., Nichay N., Bogachev-Prokophiev A., Karaskov A. Modified reverse aortoplasty versus extended anastomosis in patients with coarctation of the aorta and distal arch hypoplasia. Eur J Cardiothorac Surg. 2018;53(1):254-261. doi: 10.1093/ejcts/ezx249.

8. Vitanova K, Cleuziou J, Hörer J, Kasnar-Samprec J, Vogt M, Schreiber C, Lange R. Which type of conduit to choose for right ventricular outflow tract reconstruction in patients below 1 year of age?†. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46(6):961-6; discussion 966. doi: 10.1093/ejcts/ezu080.

9. Jeffery T.K., Wanstall J.C. Pulmonary vascular remodeling: a target for therapeutic intervention in pulmonary hypertension. Pharmacol Ther. 2001;92(1):1-20. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00157-7.

10. O'Rourke M.F., Yaginuma T., Avolio A.P. Physiological and pathophysiological implications of ventricular/vascular coupling. Ann Biomed Eng. 1984;12(2):119-34. doi: 10.1007/BF02584226.

11. Sanz J., Kariisa M., Dellegrottaglie S., Prat-González S., Garcia M.J., Fuster V., Rajagopalan S. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(3):286-95. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.08.007.

12. Murala J.S., Vela R.J., Geoffrion T., Chopra S., Guhathakurtha S., Pezzella T., Cherian K.M. Right ventricular outflow tract obstruction: a quest for ideal management. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2018;26(6):451-460. doi: 10.1177/0218492318779963.

13. Yong M.S., Yim D., d'Udekem Y., Brizard C.P., Robertson T., Galati J.C., Konstantinov I.E. Medium-term outcomes of bovine jugular vein graft and homograft conduits in children. ANZ J Surg. 2015;85(5):381-5. doi: 10.1111/ans.13018.

14. Patel P.M., Herrmann J.L., Rodefeld M.D., Turrentine M.W., Brown J.W. Bovine jugular vein conduit versus pulmonary homograft in the Ross operation. Cardiol Young. 2020;30(3):323-327. doi: 10.1017/S1047951119003007.

15. Soynov I.A., Manukyan S.N., Rzaeva K.A., Voitov A.V., Timchenko T.P., Kobelev E., Arkhipov A.N., Nichai N.R., Kulyabin Yu.Yu., Zhuravleva I.Yu., Bogachev-Prokofiev A.V. Dysfunctions of right ventricular outflow tract. Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. 2023;16(4):351–357. doi:10.17116/kardio202316041351 (In Russian)

16. Konuma T., Devaney E.J., Bove E.L., Gelehrter S., Hirsch J.C., Tavakkol Z., Ohye R.G. Performance of CryoValve SG decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts. Ann Thorac Surg. 2009;88(3):849-54; discussion 554-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.003.

17. Shen J.Y., Cai Z.Y., Sun L.Y., Yang C.D., He B. The Application of Intravascular Ultrasound to Evaluate Pulmonary Vascular Properties and Mortality in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(2):103-11. doi: 10.1016/j.echo.2015.08.018.

Для цитирования: *Сойнов И.А., Рзаева К.А., Горбатых А.В., Войтов А.В., Архипов А.Н., Ничай Н.Р., Кулябин Ю.Ю., Манукян С.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Физико-механические свойства кондуитов при формировании пути оттока в легочную артерию. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 67-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-67-76*

To cite: *Soynov I.A., Rzaeva K.A., Gorbatykh A.V., Voitov A.V., Arkhipov A.V., Nichay N.R., Kulyabin Yu.Yu., Bogachev-Prokophiev A.V. Physical and mechanical properties of conduits during the formation of the outflow tract into the pulmonary artery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 67-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-67-76*

УДК 614.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-77-87

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГИОНАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ ДЛЯ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

М.В. Гончаров, С.А. Максимов, С.А. Бернс, 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

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Разработана интегральная оценка региональных условий проживания населения в 2017–2021 гг. в субъектах Российской Федерации, включающая четыре индекса: социально-географический, демографический, экономический и производственно-экологический. Подтверждена значимость влияния региональных условий проживания на состояние здоровья российского населения в субъектах. Необходима дальнейшая оценка валидности индексов для анализа влияния на индивидуальные показатели состояния здоровья и более углубленного изучения субъектов, в том числе в рамках определенной нозологии или групп нозологий.

Цель	Разработка интегральной оценки условий проживания населения регионов России с последующим анализом ее ассоциации со смертностью в 2017–2021 гг.
Материалы и методы	Исходным материалом данных явился сборник Федеральной службы государственной статистики по 85 субъектам за период с 2017 по 2021 г. «Регионы России. Социально-экономические показатели». Для выявления скрытых переменных или факторов, сокращения числа переменных на основе классификации и определения структуры взаимосвязей использован факторный анализ, метод главных компонент. Для оценки валидности разработанных индексов проанализирована их ассоциация с показателями смертности за 2017–2021 гг. Выполнен линейный регрессионный анализ влияния индексов на показатели смертности.
Результаты	Сформированы четыре индекса, в состав которых вошли 25 показателей. При росте социально-географического индекса отмечено увеличение общей смертности на 3,8%, смертности от инфекционных и паразитарных болезней – на 36%, новообразований – на 8,8%, болезней системы кровообращения – на 5%, органов дыхания – на 10,6%, органов пищеварения – на 12,3%, внешних причин – на 23,3%. При увеличении демографического индекса определены снижение смертности от инфекционных и паразитарных болезней на 12,9%, а также рост общей смертности на 19%, смертности от новообразований – на 16,3%, болезней системы кровообращения – на 21,4%, органов дыхания – на 13%, органов пищеварения – на 19,2%. При росте экономического индекса обнаружено снижение общей смертности на 7,8%, смертности от новообразований – на 5,6%, болезней системы кровообращения – на 10%, органов дыхания – на 7,8%. При увеличении производственно-экологического индекса установлен рост общей смертности на 3,1%, смертности от инфекционных и паразитарных болезней – на 27,2%, новообразований – на 3,3%.
Заключение	Разработаны актуальные на текущий момент региональные индексы условий проживания российского населения, валидность которых подтверждена значимыми ассоциациями со смертностью в регионах. Дальнейшее применение индексов возможно для детальной оценки отдельных субъектов, акцентирования внимания на определенный индекс, который показывает максимально значимую связь со здоровьем населения.

Ключевые слова	Интегральная оценка • Региональные условия • Окружающая среда • Мониторинг здоровья • Смертность • Субъект

Поступила в редакцию: *12.12.2023;* ***поступила после доработки:*** *08.01.2024;* ***принята к печати:*** *10.02.2024*

Для корреспонденции: *Максим Викторович Гончаров, gon4arov.maxim@gmail.com; адрес: Петроверигский переулок, 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990*

Corresponding author: *Maksim V. Goncharov, gon4arov.maxim@gmail.com; address: 10, bld. 3, Petroverigsky per., Moscow, Russian Federation, 101990*

DEVELOPMENT OF AN INTEGRATED ASSESSMENT FRAMEWORK FOR ASSESSING REGIONAL QUALITY OF LIFE FOR MONITORING THE HEALTH STATUS OF THE POPULATION OF THE SUBJECTS OF THE RUSSIAN FEDERATION

M.V. Goncharov, S.A. Maksimov, S.A. Berns, 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

• We have developed an integrated assessment framework for assessing regional quality of life of the population residing in the subjects of the Russian Federation in 2017-2021 that includes four indices: Social-geographical, Demographic, Economic and Industrial-environmental. The study results have confirmed the importance of the influence of regional quality of life on the health of the Russian population residing in the regions. Further assessment of the validity of the indices is needed to analyze the impact on individual health indicators and to study subjects in more depth, including within the framework of a specific nosology or nosology groups.

Aim	To develop an integrated assessment framework for assessing regional quality of life of the population residing in the regions of Russia, followed by an analysis of its association with mortality rates in 2017–2021.
Methods	The publication "Regions of Russia. Socio-economic indicators" published by the Federal State Statistics Service for 85 subjects for the period from 2017 to 2021 was used as the source data material. Factor analysis, the principal component method, was used to identify hidden variables or factors, reduce the number of variables based on classification and determine the structure of relationships. To assess the validity of the developed indices, an analysis of their associations with mortality rates for 2017–2021 was carried out. A linear regression analysis of the effect of indices on mortality rates was carried out.
Results	The analysis revealed 4 distinct indices, which included 25 indicators. With an increase in the Social-geographical Index, there is an increase in total mortality by 3.8%, mortality from infectious and parasitic diseases by 36%, neoplasms by 8.8%, diseases of the circulatory system by 5%, respiratory organs by 10.6%, digestive organs by 12.3%, external causes by 23.3%. With an increase in the Demographic Index, there is a decrease in mortality from infectious and parasitic diseases by 12.9%, an increase in total mortality by 19%, mortality from neoplasms by 16.3%, diseases of the circulatory system by 21.4%, respiratory organs by 13%, digestive organs by 19.2%. With an increase in the Economic Index, total mortality decreases by 7.8%, mortality from neoplasms by 5.6%, diseases of the circulatory system by 10%, respiratory organs by 7.8%. With an increase in the Industrial-environmental Index, there is an increase in total mortality by 3.1%, mortality from infectious and parasitic diseases by 27.2%, and neoplasms by 3.3%.
Conclusion	We have identified the regional indices reflecting the current quality of life of the Russian population, the validity of which is confirmed by significant association with mortality in the regions. Further use of indices is possible for a detailed assessment of individual subjects, focusing on a specific index showing the most significant relationship with the health of the population.

Keywords	Integrated assessment framework • Regional quality of life • Environment • Health monitoring • Mortality • Subject

Received: *12.12.2023;* ***received in revised form:*** *08.01.2024;* ***accepted:*** *10.02.2024*

Введение

Российская Федерация представляет собой многонациональное государство со значительно различающимися региональными характеристиками: от климатогеографических и экологических, до социально-экономических. С позиции экологической эпидемиологии фундаментальные факторы различной природы, преимущественно социальные, влияют на промежуточные, которые в свою очередь воздействуют на поведенческие либо опосредован-

но – на прямые факторы риска заболеваемости [1]. Особенности отношений на региональном и местном уровне, общественные инвестиции и муниципальная поддержка, законодательная и политическая компетентность органов власти, физическая среда относятся к промежуточным факторам.

По многим характеристикам региональные различия в РФ существенно выше, чем, например, между отдельными странами Западной Европы, что определяет значительные территориальные различия в состоянии здоровья. В то же время в России отсутствует территориальная дифференциация учета прогнозирования состояния здоровья, в том числе организации медицинской помощи населению. При учете индивидуальных характеристик отмечены территориальные различия распространенности заболеваний, их факторов риска, а также смертности. Еще по результатам проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) показано, что популяционные факторы в территориальных субъектах объясняют до 7–8% неинфекционных заболеваний [2]. При оценке распространенности заболеваемости в регионах, особенно сердечно-сосудистыми патологиями, сахарным диабетом и язвенной болезнью желудочно-кишечного тракта, в исследованиях также установлен вклад территориальных характеристик [3–8].

При анализе региональных условий проживания используют большое количество характеристик, но анализ каждого отдельного показателя может продемонстрировать менее значимую связь с состоянием здоровья населения, чем их комплексная (интегральная) оценка. Воздействие окружающей среды является фактором риска развития многих заболеваний, поэтому необходимо систематически и комплексно изучать его влияние на состояние здоровья [9]. Для адекватной оценки состояния здоровья населения регионов РФ, его мониторинга в динамике, понимания причинно-следственных зависимостей необходимо проведение интегральной оценки условий проживания, которые потенциально могут оказывать влияние на здоровья населения.

Следует отметить, что исследования по оценке региональных условий проживания проводились с использованием данных 2000–2009 гг. [10]. В ходе российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» проанализировано влияние региональных условий проживания на ряд индивидуальных показателей состояния здоровья в общей популяции в 2012–2013 гг. [11, 12]. Использование в этих исследованиях интегрированной оценки региональных условий проживания российского населения показало высокую эффективность идентификации ассоциаций с показателями здоровья. Однако данные исследования проводились более 10 лет назад, вследствие чего индексы сформированы на устаревших региональных показателях.

Цель работы – разработка интегральной оценки условий проживания населения регионов России с последующим анализом ее ассоциации со смертностью в 2017–2021 гг.

Материалы и методы

Анализ региональных характеристик условий проживания проведен с учетом ранее предложенной методологии комплексной оценки [13]. Исходным материалом данных являлись сборники Федеральной службы государственной статистики по 85 субъектам за период с 2017 по 2021 г.: «Регионы России. Социально-экономические показатели» и «Здравоохранение в России». Показатели сформированы в базу данных, были исключены Республика Крым, г. Севастополь, г. Москва, г. Санкт-Петербург, после отбора остался 81 субъект, без включения автономных округов. При формировании базы данных рассмотрены 83 региональные характеристики субъектов, усредненные с помощью среднего арифметического, в которые вошли:

– социально-экономические показатели: потребление продуктов питания, жилищные условия, уровень жизни населения и т. д.;

– географические показатели: численность населения, географическое положение, природные зоны и т. д.;

– промышленные показатели: характеристики предприятий, промышленное производство, сельское хозяйство, лесное хозяйство, животноводство, рыболовство и т. д.;

– экологические показатели: климатические показатели, загрязнение воздуха и воды, земельные ресурсы и т. д.

Для выявления скрытых переменных или факторов, объясняющих структуру корреляций внутри набора переменных, сокращения числа переменных на основе классификации и определения структуры взаимосвязей применен факторный анализ, метод главных компонент. Для оценки валидности разработанных региональных индексов проведен анализ их ассоциаций с показателями смертности за 2017–2021 гг. Данные использованы из сборника «Естественное движение населения Российской Федерации» Федеральной службы государственной статистики. Показатели усреднены за исследуемый период с помощью среднего арифметического значения.

Статистический анализ. Статистическую оценку различий количественных показателей проводили с использованием критерия Краскела – Уоллиса с последующим апостериорным сравнением крите-

рием Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Кроме того, выполнен линейный регрессионный анализ влияния региональных индексов на показатели смертности. В регрессионные модели все региональные индексы вводились одновременно. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05. Все статистические анализы выполнены в программе SPSS 22 (IBM SPSS Statistics, США). Изменение смертности в процентном отношении при увеличении индекса вычислено путем отношения коэффициента регрессии (B) на среднерегиональный показатель смертности по 81 субъекту в процентах.

Результаты

Разработка региональных индексов

При разработке индексов применен факторный анализ, метод главных компонент. Анализ главных компонент – широко используемый многомерный метод расчета индексов депривации, учета неопределенности набора показателей с наименьшим количеством возможных компонентов для уменьшения размерности [14–16], который позволяет определять вес каждого показателя в каждом компоненте [17]. Извлечение факторов заключается в выборе взаимодействующих переменных, чья взаимная корреляция охватывает наибольшую долю общей дисперсии. Эти переменные образуют первый компонент. Затем первый компонент исключается, и из оставшегося множества переменных снова выбираются оставшиеся переменные. Процедура извлечения факторов продолжается до полного использования всех переменных из дисперсии.

Для определения наличия избыточности между переменными проведен тест сферичности Бартлетта. Тест сравнивает наблюдаемую корреляционную матрицу с единичной матрицей. Если вероятность таких значений ниже порога 0,05, нулевую гипотезу следует отклонить, т. е. выполнение факторного анализа целесообразно. Проведение теста сферичности Бартлетта показало результат < 0,05. Для оценки применимости факторного анализа использован критерий адекватности выборки Кайзера – Мейера – Олкина. Если значение не превышает 0,5, использование факторного анализа нецелесообразно. Использование критерия адекватности выборки Кайзера – Мейера – Олкина показало результат 0,77.

Для минимизации числа переменных с высокой факторной нагрузкой в полученных факторах использован метод вращения варимакс с нормализацией Кайзера. Факторы выбираются, будучи ортогональными ко всем раннее построенным факторам, и охватывают максимум дисперсии. При использовании метода вращения варимакс за 5 итераций из 83 показателей были сформированы четыре компонента, в состав которых вошли 25 показателей (табл. 1). С учетом показателей в составе каждого компонента сформированы обозначения: компонент 1 – социально-географический индекс; компонент 2 – демографический индекс, компонент 3 – экономический индекс, компонент 4 – производственно-экологический индекс.

Увеличение социально-географического индекса сопровождалось снижением плотности населения, среднегодовой температуры, плотности автомобильных дорог с твердым покрытием, увеличением местоположения регионального центра по восточной долготе, показателей преступности, количества абортов на 100 женщин, доли работников с вредными и/или опасными условиями труда, площади земель лесного фонда, употребления пива и пивных напитков.

Повышение демографического индекса характеризовалось снижением общего коэффициента рождаемости, коэффициента естественного прироста населения, доли обучающихся во вторую и третью смену, увеличением населения старше трудоспособного возраста, соотношения браков и разводов, уровня зарегистрированной безработицы, общей площади жилых помещений.

При повышении экономического индекса регистрировался рост коэффициента Джини, среднедушевых денежных доходов населения, валового регионального продукта, фактического конечного потребления домашних хозяйств, объема платных услуг.

Увеличение производственно-экологического индекса характеризовалось ростом объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, количества обрабатывающих производств, обеспечения электрической энергией, газом и паром, водоснабжения (водоотведение, организация сбора и утилизации отходов).

По каждому субъекту получены количественные значения индексов, на основании которых субъекты объединены в три группы, группирование осуществлено по третилям значений индексов (Приложение[1]). При этом 1-й третиль объединял регионы с минимальным соответствием к индексу, 2-й третиль – среднее соответствие, 3-й третиль – максимальное соответствие. Например, исходя из данного группирования Брянская область отнесена к социально-географически благоприятным, демографически неблагоприятным, средним по экономическому и промышленному развитию регионам.

Ассоциация региональных индексов с показателями смертности

Статистически значимые различия по социаль-

[1] Приложение опубликовано онлайн: https://www.nii-kpssz.com/jour/article/view/1415

но-географическому индексу отмечены для показателей смертности от инфекционных и паразитарных болезней, новообразований, болезней органов дыхания, внешних причин (табл. 2). При увеличении социально-географического индекса в линейной регрессии определен рост общей смертности (B = 52,1; p < 0,00031), смертности от инфекционных и паразитарных болезней (B = 7,1; p < 0,0001), новообразований (B = 17,2; p < 0,0001), болезней системы кровообращения (B = 30,4; p < 0,008), болезней органов дыхания (B = 6,3; p < 0,008), болезней органов пищеварения (B = 9,1; p < 0,0001) и внешних причин (B = 25,6; p < 0,0001).

По демографическому индексу различия средних значений наблюдались для показателей общей смертности, смертности от инфекционных и паразитарных болезней, новообразований, болезней системы кровообращения, органов дыхания. При увеличении демографического индекса в линейной регрессии установлены снижение смертно-

Таблица 1. Факторная нагрузка показателей в составе разработанных компонентов
Table 1. Factor load of indicators in the composition of the obtained components

	Компонент / Component			
	1	2	3	4
Плотность населения, человек на 1 км^2 / Population density, people per 1 km^2	–0,777	–	–	–
Среднегодовая температура, градусы Цельсия / Average annual temperature, degrees Celsius	–0,703	–	–	–
Местоположение регионального центра, восточная долгота, градусы / Location of the regional center, east longitude, degrees	0,656	–	–	–
Показатели преступности, число на душу населения / Crime rates, number per capita	0,863	–	–	–
Население старше трудоспособного возраста, % от общей численности населения / The population is over the working age, % of the total population	–	0,887	–	–
Общие коэффициенты рождаемости, число родившихся на 1 000 человек населения / Total fertility rates, the number of births per 1,000 population	–	–0,944	–	–
Количество абортов на 100 женщин, число / The number of abortions per 100 women	0,827	–	–	–
Коэффициенты естественного прироста населения, число на 1 000 человек населения / Natural population growth rates, number per 1,000 people of the population	–	–0,905	–	–
Соотношение браков и разводов, число разводов на 1 000 браков / The ratio of marriages and divorces, number of divorces per 1,000 marriages	–	0,756	–	–
Уровень зарегистрированной безработицы / The level of registered unemployment, %	–	–0,789	–	–
Коэффициент Джини / The Gini coefficient	–	–	0,798	–
Доля работников с вредными и(или) опасными условиями труда / The proportion of workers with harmful and (or) dangerous working conditions, %	0,765	–	–	–
Среднедушевые денежные доходы населения, в месяц; рублей / Average per capita income of the population, per month; rubles	–	–	0,956	–
Общая площадь жилых помещений, м^2 / The total area of residential premises, m^2	–	0,875	–	–
Доля обучающихся во вторую и третью смены / The proportion of students in the second and third shifts, %	–	–0,780	–	–
Выбросы загрязняющих веществ в атмосферный воздух, тыс. тонн на тыс. км^2 / Emissions of pollutants into the atmospheric air, thousands of tons per thousand km^2	–	–	–	0,553
Валовой региональный продукт, руб. / Gross regional product, RUB	–	–	0,824	–
Фактическое конечное потребление домашних хозяйств, руб. / Actual final consumption of households, RUB	–	–	0,898	–
Обрабатывающие производства, млн руб. / Manufacturing industries, millions of rubles	–	–	–	0,922
Обеспечение электрической энергией, газом и паром, млн руб. / Provision of electric energy, gas and steam, millions of rubles	–	–	–	0,895
Водоснабжение; водоотведение, организация сбора и утилизации отходов, млн руб. / Water supply; sanitation, organization of waste collection and disposal, millions of rubles	–	–	–	0,937
Площадь земель лесного фонда, тыс. га / тыс. км^2 / Land area of the forest fund, thousand hectares / thousand km^2	0,746	–	–	–
Пиво и пивные напитки, литры на душу населения / Beer and beer drinks, liters per capita	0,637	–	–	–
Объем платных услуг, руб. / The volume of paid services, rubles	–	–	0,763	–
Плотность автомобильных дорог с твердым покрытием, км путей на 1 000 км^2 территории / Density of paved roads, km of tracks per 1,000 km^2 of territory	–0,848	–	–	–

сти от инфекционных и паразитарных болезней (B = –2,5; p < 0,049), рост общей смертности (B = 263,5; p < 0,001), смертности от новообразований (B = 31,9; p < 0,0001), болезней системы кровообращения (B = 129; p < 0,0001), болезней органов дыхания (B = 7,8; p < 0,001) и болезней органов пищеварения (B = 14,2; p < 0,0001).

Статистически значимые различия средних значений по экономическому индексу выявлены для показателей общей смертности, смертности от новообразований, болезней системы кровообращения и внешних причин (табл. 3). При росте экономического индекса в линейной регрессии получены результаты снижения общей смертности (B = –107,4; p < 0,001), смертности от новообразований (B = –11; p < 0,0001), болезней системы кровообраще-

Таблица 2. Средние значения смертности за 2017–2021 гг. в третилях по социально-географическому и демографическому индексам
Table 2. Average mortality rates for 2017–2021 in terms of Social-geographical and Demographic indices

Смертность на 100 000 населения / Mortality per 100,000 population	M ± SD			p	M ± SD			p
	1-й третиль / 1 third	2-й третиль / 2 thirds	3-й третиль / 3 third		1-й третиль / 1 third	2-й третиль / 2 thirds	3-й третиль / 3 third	
Общая смертность / Total mortality	1356,7 ± 398,8	1422,6 ± 329	1366,4 ± 199,8	< 0,377	1129,4 ± 353,7	1375,4 ± 166,2	1640,9 ± 138,8	< 0,0001[1, 2, 3]
Инфекционные и паразитарные болезни / Infectious and parasitic diseases	10,7 ± 6,0	22,1 ± 12,7	26,1 ± 18,1	< 0,0001[1, 2]	24,6 ± 16,0	21,7 ± 16,6	12,6 ± 6,7	< 0,006[2, 3]
Новообразования / Neoplasms	177,8 ± 52,9	199,7 ± 40,8	208,2 ± 33,8	< 0,0292	166,7 ± 56,0	198,6 ± 27,7	220,3 ± 26,3	< 0,00039[2, 3]
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	576,1 ± 192,4	630,0 ± 198,2	599,5 ± 132,6	< 0,769	485,2 ± 182,3	585,6 ± 104,6	735,7 ± 135,3	< 0,0001[2, 3]
Болезни органов дыхания / Respiratory diseases	55,0 ± 25,9	60,5 ± 24,1	64,1 ± 19,4	< 0,247	56,1 ± 26,4	58,4 ± 23,0	64,7 ± 20,0	< 0,22
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	63,0 ± 24,5	77,5 ± 21,9	80,3 ± 19,3	< 0,02[2]	59,4 ± 24,9	77,1 ± 20,0	84,4 ± 16,4	< 0,00044[1, 2]
Внешние причины / External causes	83,4 ± 31,0	110,9 ± 29,2	134,1 ± 23,1	< 0,0001[1, 2, 3]	109,5 ± 52,6	112,5 ± 26,9	106,4 ± 13,3	< 0,652

Примечание. *Здесь и далее в табл. 3: [1] U-критерий p < 0,05 для групп 1 и 2; [2] U-критерий p < 0,05 для групп 1 и 3; [3] U-критерий p < 0,05 для групп 2 и 3.*
Note. *Here and futher in Table 3: [1] U-criterion p < 0.05 for groups 1 and 2; [2] U-criterion p < 0.05 for groups 1 and 3; [3] U-criterion p < 0.05 for groups 2 and 3.*

Таблица 3. Средние значения смертности за 2017–2021 гг. в третилях по экономическому и производственно-экологическому индексам
Table 3. Average mortality values for 2017–2021 in terms of Economic, Industrial and environmental indices

Смертность на 100 000 населения / Mortality per 100,000 population	M ± SD			p	M ± SD			p
	1-й третиль / 1 third	2-й третиль / 2 thirds	3-й третиль / 3 third		1-й третиль / 1 third	2-й третиль / 2 thirds	3-й третиль / 3 third	
Общая смертность / Total mortality	1406,7 ± 327,8	1485,8 ± 281,4	1253,2 ± 303,6	< 0,005[3]	1307,2 ± 348,2	1394,5 ± 359,1	1479,0 ± 122,7	< 0,219
Инфекционные и паразитарные болезни / Infectious and parasitic diseases	22,9 ± 18,5	18,3 ± 12,5	17,7 ± 11,8	< 0,63	22,9 ± 18,5	15,8 ± 10,3	27,5 ± 17,6	< 0,004[2, 3]
Новообразования / Neoplasms	199,1 ± 48,6	205,4 ± 40,8	181,1 ± 41,9	< 0,039[3]	199,1 ± 48,6	198,0 ± 49,8	205,5 ± 29,6	< 0,203
Болезни системы кровообращения / Diseases of the circulatory system	613,2 ± 210,2	651,7 ± 137	541,7 ± 161,4	< 0,042[3]	613,2 ± 210,2	600,4 ± 166,7	633,2 ± 109,8	< 0,325
Болезни органов дыхания / Respiratory diseases	65,9 ± 25,8	61,0 ± 21,1	52,8 ± 21,5	< 0,037	65,9 ± 25,8	65,8 ± 27,0	56,0 ± 18,9	< 0,195
Болезни органов пищеварения / Diseases of the digestive system	75,3 ± 23,3	75,9 ± 20,1	69,6 ± 25,7	< 0,295	75,3 ± 23,3	74,8 ± 26,0	74,4 ± 15,5	< 0,459
Внешние причины / External causes	119,1 ± 33,6	99,5 ± 30,9	109,7 ± 37,4	< 0,03[1]	119,1 ± 33,6	108,6 ± 35,0	105,6 ± 20,3	< 0,628

ния (B = –60,5; p < 0,0001) и болезней органов дыхания (B = –468; p < 0,048) (табл. 3).

По производственно-экологическому индексу различия средних значений зарегистрированы для показателей смертности от инфекционных и паразитарных болезней. При повышении производственно-экологического индекса в линейной регрессии наблюдался рост общей смертности (B = 42,8; p < 0,0027), смертности от инфекционных и паразитарных болезней (B = 5,3; p < 0,0001), новообразований (B = 6,5; p < 0,013) (см. табл. 3).

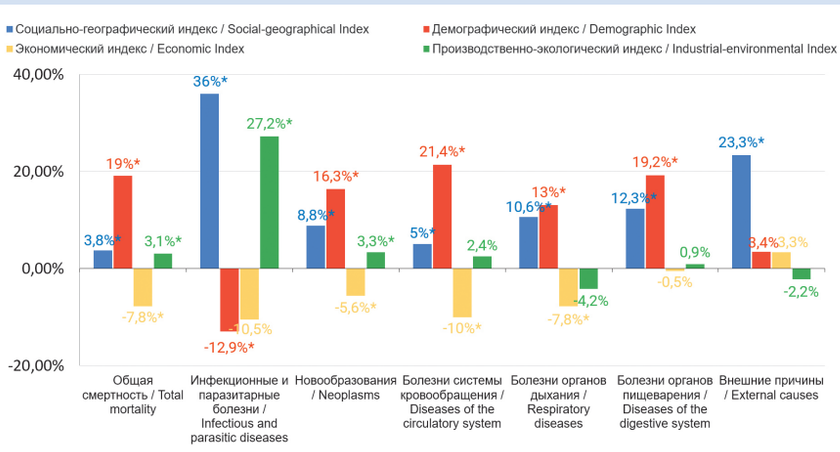
Оценен вклад региональных индексов в показатели смертности, проведен расчет изменений в процентном отношении при соответствующем изменении B-коэффициентов региональных индексов на 1 единицу в регрессионных моделях (*рисунок*).

Так, при росте социально-географического индекса на 1 единицу отмечено увеличение общей смертности на 3,8%, смертности от инфекционных и паразитарных болезней – на 36%, новообразований – на 8,8%, болезней системы кровообращения – на 5%, болезней органов дыхания – на 10,6%, болезней органов пищеварения – на 12,3%, внешних причин – на 23,3%. При увеличении демографического индекса определены снижение смертности от инфекционных и паразитарных болезней на 12,9%, а также рост общей смертности на 19%, смертности от новообразований – на 16,3%, болезней системы кровообращения – на 21,4%, болезней органов дыхания – на 13%, болезней органов пищеварения – на 19,2%. Рост экономического индекса сопровождался снижением общей смертности на 7,8%, смертности от новообразований – на 5,6%, болезней системы кровообращения – на 10%, болезней органов дыхания – на 7,8%. При увеличении производственно-экологического индекса установлен рост общей смертности на 3,1%, смертности от инфекционных и паразитарных болезней – на 27,2%, новообразований – на 3,3%.

Обсуждение

В проведенном исследовании сформированы индексы региональных условий проживания населения в субъектах РФ. Разработанные ранее индексы были сформированы по данным 13 регионов за 2013–2014 гг. Отличиями предыдущих индексов от разработанных в нашем исследовании являются отсутствие учета показателей смертности при формировании компонентов, использование данных по 81 субъекту за период 2017–2021 гг. В результате отмечено, что индексы сопоставимы, так как похожие экономические, социальные, демографические и промышленные характеристики регионов образовали соответствующие индексы.

Проведено исследование возможных ассоциаций индексов с показателями смертности. На рисунке наглядно отражена связь социально-географического индекса с показателями смертности. Обращает на себя внимание увеличение смертности от инфекционных и паразитарных болезней, болезней органов дыхания. Предположительно это связано со снижением среднегодовой температуры и смещением расположения субъектов в восточном направлении. С теоретической точки зрения снижение среднегодовой температуры возможно рассмотреть как один из факторов, влияющих на заболеваемость населения инфекционными заболеваниями, так как при оценке среднегодовой температуры в РФ отмечено снижение температуры от западных субъектов в сторону восточных. Данное исследование, включающее оценку инфекционной заболеваемости, например острой респираторной вирусной инфекцией, показывает результаты, демонстрирующие рост заболеваемости населения при изменении местоположения субъекта от западной в северо-восточную сторону [18]. Известно о негативном влиянии вредных условий труда на развитие заболеваемости и смертности от болезней органов дыхания, новообразований.



Изменение смертности при увеличении индексов на 1 единицу
Примечание: ** B-коэффициент линейной регрессии p < 0,05.*
The change in mortality with an increase in indices by 1 unit
Note: ** B-linear regression coefficient p < 0.05.*

Проведенное нами исследование подтверждает вклад вредных условий труда в заболеваемость [19]. Полученный в ходе исследования результат отражает значимую ассоциацию социально-географического индекса с показателями смертности от заболеваний органов дыхания и новообразований. На рисунке также продемонстрирован рост смертности от внешних причин – одним из объяснений этого факта может быть предположение об увеличении количества лиц, работающих в опасных условиях труда. При-

ведены данные об увеличении риска травматизации, различного рода повреждений трудоспособного населения при увеличении доли работающих в опасных условиях [20].

При росте демографического индекса на 1 единицу в настоящем исследовании получена статистически значимая ассоциация указанного индекса и показателей смертности, отмечен рост смертности от новообразований, болезней системы кровообращения, органов дыхания и органов пищеварения. Основная часть значимых результатов получена по нозологиям, входящих в состав хронических неинфекционных заболеваний, имеющих продолжительное течение и развивающихся на основе действия совокупности факторов. Предоставленные ВОЗ данные о росте распространенности хронических неинфекционных заболеваний показывают их как одну из основных детерминант состояния здоровья населения, что связано в свою очередь с увеличением продолжительности жизни населения [21]. С учетом того что при росте демографического индекса отмечено увеличение количества населения старше трудоспособного возраста, а также снижение общего коэффициента рождаемости и коэффициента естественного прироста населения, возможно сделать выводы о смещении структуры населения в субъектах в сторону пожилого населения. Данные зарубежных источников подтверждают рост хронических неинфекционных заболеваний в когорте лиц старшего трудоспособного возраста. Одним из подтверждений этого служит исследование, проведенное в Китае, в котором 65% случаев хронических неинфекционных заболеваний приходилось на группу пожилого населения [22]. Полученная нами ассоциация, возможно, подтверждает основные тенденции увеличения возраста населения и распространенности хронических неинфекционных заболеваний, которые приводят к увеличению показателей смертности.

При росте экономического индекса отмечено снижение смертности от новообразований, болезней системы кровообращения и органов дыхания. Различные источники показывают влияние социально-экономических различий на уровень здоровья населения. Так, определено, что чем выше социально-экономический уровень, тем лучше состояние здоровья населения [23]. Однако в противовес этому найдены данные, которые показывают, что при росте экономических условий не наблюдается прямое улучшение состояние здоровья населения [24]. В результате с учетом противоположных данных о влиянии экономических условий на состояние здоровья полученные ассоциации могут свидетельствовать о возможном снижении уровня смертности при росте экономического индекса, но, вероятно, необходимо более углубленно проанализировать возможные ассоциации в рамках определенного субъекта.

При увеличении производственно-экологического индекса отражен рост смертности от инфекционных и паразитарных болезней и новообразований. Увеличение количества обрабатывающих производств приводит к концентрированию населения рядом с территориями производств, на которых возможен рост объемов выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух. Подобные условия проживания могут оказывать негативный эффект на состояние здоровья населения. В рамках проведенного систематического обзора определено влияние экологических факторов на здоровье населения, проживающего рядом с производственными территориями [25]. В результате в различных исследованиях отмечена роль экологии в формировании состояния здоровья, однако в ходе настоящего исследования статистически значимые данные получены только для инфекционных и паразитарных заболеваний и новообразований, что диктует продолжение поиска ассоциаций с производственно-экологическим индексом.

Заключение

В представленном исследовании разработана интегральная оценка региональных условий проживания населения в 2017–2021 гг. в субъектах Российской Федерации, включающая четыре индекса: социально-географический, демографический, экономический и производственно-экологический. Результаты исследования подтверждают значимость влияния региональных условий проживания на состояние здоровья российского населения в субъектах. Дальнейшее применение индексов возможно для детальной оценки отдельных субъектов, акцентирования внимания на определенный индекс, который показывает максимально значимую связь со здоровьем населения. Необходима дальнейшая оценка валидности индексов для анализа влияния на индивидуальные показатели состояния здоровья и более углубленного изучения субъектов, в том числе в рамках определенной нозологии или групп нозологий.

Конфликт интересов

М.В. Гончаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Бернс входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.М. Драпкина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гончаров Максим Викторович, аспирант отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Института профессионального образования и аккредитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-3667-712X

Максимов Сергей Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент руководитель лаборатории геопространственных и средовых факторов здоровья отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. **ORCID** 0000-0003-0545-2586

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой терапии и общей врачебной практикой с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, 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

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

Author Information Form

Goncharov Maxim V., Postgraduate Student, Department of Public Health and Healthcare Organization, Institute of Professional Education and Accreditation, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-3667-712X

Maksimov Sergey A., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Geospatial and Environmental Health Factors, Department of Epidemiology of Chronic Noncommunicable Diseases, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. **ORCID** 0000-0003-0545-2586

Berns Svetlana A., PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and General Medical Practice with a course in Gastroenterology, Institute of Professional Education and Accreditation, Head of the Department for the Study of Pathogenetic Aspects of Aging, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Drapkina Oksana M., Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. **ORCID** 0000-0002-4453-8430

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chow C.K., Lock K., Teo K., Subramanian S.V., McKee M., Yusuf S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. Int J Epidemiol. 2009;38(6):1580-94. doi: 10.1093/ije/dyn258.

2. Merlo J., Asplund K., Lynch J., Råstam L., Dobson A.; World Health Organization MONICA Project. Population effects on individual systolic blood pressure: a multilevel analysis of the World Health Organization MONICA Project. Am J Epidemiol. 2004;159(12):1168-79. doi: 10.1093/aje/kwh160.

3. Maksimov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Drapkina O.M. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. BMC Public Health. 2022;22(1):202. doi: 10.1186/s12889-022-12645-8.

4. Погорелов А. Р. Региональный мониторинг территориальных различий заболеваемости населения болезнями системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(5):984—989. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-5-984-989

5. Gonzalez-Gonzalez C., Tysinger B., Goldman D.P., Wong R. Projecting diabetes prevalence among Mexicans aged

50 years and older: the Future Elderly Model-Mexico (FEM-Mexico). BMJ Open. 2017;7(10):e017330. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017330.

6. Seiglie J.A., Franco R.R., Wirtz V.J., Meigs J.B., Mendoza M.A., Miranda J.J., Gómez-Dantés H., Lozano R., Wexler D.J., Serván-Mori E. Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. Diabetes Res Clin Pract. 2021;177:108927. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108927.

7. Dornquast C., Kroll L.E., Neuhauser H.K., Willich S.N., Reinhold T., Busch M.A. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(42):704-711. doi: 10.3238/arztebl.2016.0704.

8. Schabowski J. Is there a territorial differentiation in the prevalence of peptic ulcer among rural population in Poland? Ann Agric Environ Med. 2001;8(1):57-62 62.

9. Schootman M., Nelson E.J., Werner K., Shacham E., Elliott M., Ratnapradipa K., Lian M., McVay A. Emerging technologies to measure neighborhood conditions in public health: implications for interventions and next steps. Int J Health Geogr. 2016;15(1):20. doi: 10.1186/s12942-016-0050-z.

10. Иванова А. Е., Павлов Н. Б., Михайлов А. Ю. Тенденции и региональные особенности здоровья взрослого населения России. Социальные аспекты здоровья населения. 2011;19(3):25.

11. Maksimov S., Muromtseva G., Kutsenko V., Shalnova S., Evstifeeva S., Drapkina O. Major and minor ECG abnormalities depending on regional living conditions in Russia. Sci Rep. 2023;13(1):8934. doi: 10.1038/s41598-023-35947-2.

12. Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Максимов С.А., Драпкина О.М. Ассоциация региональной депривации и метаболического синдрома у взрослого населения России. Профилактическая медицина. 2022;25(12):37-45. doi:10.17116/profmed20222512137

13. Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Y.A., Kutsenko V.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Drapkina O.M. What Regional Living Conditions Affect Individual Smoking of Adults in Russia. Int J Public Health. 2021;66:599570. doi: 10.3389/ijph.2021.599570

14. Havard S., Deguen S., Bodin J., Louis K., Laurent O., Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. Soc Sci Med. 2008;67(12):2007-16. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.09.031..

15. Pampalon R., Hamel D., Gamache P., Raymond G. A deprivation index for health planning in Canada. Chronic Dis Can. 2009;29(4):178-91.

16. Panczak R., Galobardes B., Voorpostel M., Spoerri A., Zwahlen M., Egger M.; Swiss National Cohort and Swiss Household Panel. A Swiss neighbourhood index of socioeconomic position: development and association with mortality. J Epidemiol Community Health. 2012;66(12):1129-36. doi: 10.1136/jech-2011-200699.

17. Johnson R.A.,Winchern D.W. Applied Multivariate Statistical Analysis. 6th Ed., Pearson Prentice Hall, 2007.

18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. 368 с. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf (дата обращения 26.01.2024)

19. Комарова А. Н. Особенности онкологической заболеваемости у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(1S):46

20. Измеров Н. Ф., Тихонова Г.И., Чуранова А.Н., Горчакова Т.Ю. Условия, охрана труда и производственный травматизм в России. Здравоохранение Российской Федерации. 2013;1:3-7.

21. Manton K.G. The global impact of noncommunicable diseases: estimates and projections. World Health Stat Q. 1988;41(3-4):255-66.

22. Gong J.B., Yu X.W., Yi X.R., Wang C.H., Tuo X.P. Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly. Aging Med (Milton). 2018;1(1):64-66. doi: 10.1002/agm2.120091

23. Моисеева Д. Ю., Троицкая И. А. Социально-экономические детерминанты здоровья. Вестник Тюменского государственного университета. Социально-экономические и правовые исследования. 2019;5(3): 42-59. doi: 10.21684/2411-7897-2019-5-3-42-59

24. Lange S., Vollmer S. The effect of economic development on population health: a review of the empirical evidence. Br Med Bull. 2017;121(1):47-60. doi: 10.1093/bmb/ldw052.

25. Guadalupe-Fernandez V., De Sario M., Vecchi S., Bauleo L., Michelozzi P., Davoli M., Ancona C. Industrial odour pollution and human health: a systematic review and meta-analysis. Environ Health. 2021;20(1):108. doi: 10.1186/s12940-021-00774-3.

REFERENCES

1. Chow C.K., Lock K., Teo K., Subramanian S.V., McKee M., Yusuf S. Environmental and societal influences acting on cardiovascular risk factors and disease at a population level: a review. Int J Epidemiol. 2009;38(6):1580-94. doi: 10.1093/ije/dyn258.

2. Merlo J., Asplund K., Lynch J., Råstam L., Dobson A.; World Health Organization MONICA Project. Population effects on individual systolic blood pressure: a multilevel analysis of the World Health Organization MONICA Project. Am J Epidemiol. 2004;159(12):1168-79. doi: 10.1093/aje/kwh160.

3. Maksimov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Drapkina O.M. Regional living conditions and the prevalence, awareness, treatment, control of hypertension at the individual level in Russia. BMC Public Health. 2022;22(1):202. doi: 10.1186/s12889-022-12645-8.

4. Pogorelov A.R.. The regional monitoring of territorial differences in population morbidity of circulatory system diseases. Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniiai Istor Med. 2023;31(5):984-989. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-5-984-989 (In Russian)

5. Gonzalez-Gonzalez C., Tysinger B., Goldman D.P., Wong R. Projecting diabetes prevalence among Mexicans aged 50 years and older: the Future Elderly Model-Mexico (FEM-Mexico). BMJ Open. 2017;7(10):e017330. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017330.

6. Seiglie J.A., Franco R.R., Wirtz V.J., Meigs J.B., Mendoza M.A., Miranda J.J., Gómez-Dantés H., Lozano R., Wexler D.J., Serván-Mori E. Regional and state-level patterns of type 2 diabetes prevalence in Mexico over the last three decades. Diabetes Res Clin Pract. 2021;177:108927. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108927.

7. Dornquast C., Kroll L.E., Neuhauser H.K., Willich S.N., Reinhold T., Busch M.A. Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(42):704-711. doi: 10.3238/arztebl.2016.0704.

8. Schabowski J. Is there a territorial differentiation in the prevalence of peptic ulcer among rural population in Poland? Ann Agric Environ Med. 2001;8(1):57-62 62.

9. Schootman M., Nelson E.J., Werner K., Shacham E., Elliott M., Ratnapradipa K., Lian M., McVay A. Emerging technologies to measure neighborhood conditions in public health: implications for interventions and next steps. Int J Health Geogr. 2016;15(1):20. doi: 10.1186/s12942-016-0050-z.

10. Ivanova A.,Pavlov N.,Mikhaylov A.Trends and regional

peculiarities of adult health in Russia. Social aspects of population health. 2011;19(3):25. (In Russian)

11. Maksimov S., Muromtseva G., Kutsenko V., Shalnova S., Evstifeeva S., Drapkina O. Major and minor ECG abnormalities depending on regional living conditions in Russia. Sci Rep. 2023;13(1):8934. doi: 10.1038/s41598-023-35947-2.

12. Zelenina A.A., Shalnova S.A., Muromtseva G.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Maksimov S.A., Drapkina O.M. Association of regional deprivation and metabolic syndrome in Russian adults. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(12):37 45. doi:10.17116/profmed20222512137 (In Russian)

13. Maksimov S.A., Shalnova S.A., Balanova Y.A., Kutsenko V.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Drapkina O.M. What Regional Living Conditions Affect Individual Smoking of Adults in Russia. Int J Public Health. 2021;66:599570. doi: 10.3389/ijph.2021.599570

14. Havard S., Deguen S., Bodin J., Louis K., Laurent O., Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. Soc Sci Med. 2008;67(12):2007-16. doi: 10.1016/j.socscimed.2008.09.031..

15. Pampalon R., Hamel D., Gamache P., Raymond G. A deprivation index for health planning in Canada. Chronic Dis Can. 2009;29(4):178-91. .

16. Panczak R., Galobardes B., Voorpostel M., Spoerri A., Zwahlen M., Egger M.; Swiss National Cohort and Swiss Household Panel. A Swiss neighbourhood index of socioeconomic position: development and association with mortality. J Epidemiol Community Health. 2012;66(12):1129-36. doi: 10.1136/jech-2011-200699.

17. Johnson R.A.,Winchern D.W. Applied Multivariate Statistical Analysis. 6th Ed., Pearson Prentice Hall, 2007.

18. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; 2023. Available at: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwjnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf (accessed 26.01.2024) (In Russian)

19. Komarova A. N. Osobennosti onkologicheskoj zabolevaemosti u lic, rabotajushhih v neblagoprijatnyh uslovijah truda Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(1S):46. 9In Russian)

20. Izmerov N.F.1, Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu. The conditions, occupational safety and on-the-job traumatism in Russia. Health Care of the Russian Federation. 2013;1:3-7. (In Russian)

21. Manton K.G. The global impact of noncommunicable diseases: estimates and projections. World Health Stat Q. 1988;41(3-4):255-66.

22. Gong J.B., Yu X.W., Yi X.R., Wang C.H., Tuo X.P. Epidemiology of chronic noncommunicable diseases and evaluation of life quality in elderly. Aging Med (Milton). 2018;1(1):64-66. doi: 10.1002/agm2.120091

23. Moiseeva D.Yu.,Troitskaya I.A. Socio-economic determinants of health. Tyumen State University Herald Social Economic and Law Research. 2019;5(3): 42-59. doi: 10.21684/2411-7897-2019-5-3-42-59 (In Russia)

24. Lange S., Vollmer S. The effect of economic development on population health: a review of the empirical evidence. Br Med Bull. 2017;121(1):47-60. doi: 10.1093/bmb/ldw052.

25. Guadalupe-Fernandez V., De Sario M., Vecchi S., Bauleo L., Michelozzi P., Davoli M., Ancona C. Industrial odour pollution and human health: a systematic review and meta-analysis. Environ Health. 2021;20(1):108. doi: 10.1186/s12940-021-00774-3.

Для цитирования: *Гончаров М.В., Максимов С.А., Бернс С.А., Драпкина О.М. Интегральная оценка региональных условий проживания для мониторинга состояния здоровья населения субъектов Российской Федерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 77-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-77-87*

To cite: *Goncharov M.V., Maksimov S.A., Berns S.A., Drapkina O.M. Development of an integrated assessment framework for assessing regional quality of life for monitoring the health status of the population of the subjects of the Russian Federation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 77-87. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-77-87*

ПРИЛОЖЕНИЕ

к статье «Интегральная оценка региональных условий проживания для мониторинга состояния здоровья населения субъектов Российской Федерации» (М.В. Гончаров, С.А. Максимов, С.А. Бернс, О.М. Драпкина)

Количественные показатели индексов по субъектам, группирование по третилям
Quantitative indicators of indices by subjects, grouping by profile

Регион / Region	Социально-географический индекс / Social-geographical index	Демографический индекс / Demographic index	Экономический индекс / Economic index	Производственно-экологический индекс / Industrial-environmental index
Алтайский край / Altai Territory	0,37081[2]	0,04094[2]	–0,59844[1]	–0,17413[2]
Амурская область / Amur region	1,62945[3]	–0,44475[1]	0,02783[2]	–0,3099[2]
Архангельская область / Arkhangelsk region	0,65046[3]	0,65236[3]	0,03821[3]	–0,54263[1]
Астраханская область / Astrakhan region	–0,36812[2]	–0,11837[2]	–0,4016[2]	–0,63214[1]
Белгородская область / Belgorod region	–1,51493[1]	1,04867[3]	0,61424[3]	0,17341[3]
Брянская область / Bryansk region	–0,48242[1]	0,97004[3]	–0,13192[2]	–0,50773[2]
Владимирская область / Vladimir region	–0,22036[2]	0,80361[3]	–0,60508[1]	–0,04802[2]
Волгоградская область / Volgograd region	–0,29787[2]	0,55339[3]	–0,46487[2]	0,1627[3]
Вологодская область / Vologda region	0,68273[3]	0,40168[2]	–0,65891[1]	0,18349[3]
Воронежская область / Voronezh Region	–0,9929[1]	0,67467[3]	0,4031[3]	0,20154[3]
Еврейская автономная область / The Jewish Autonomous Region	1,90531[3]	–0,21636[1]	–0,72478[1]	–0,65072[1]
Забайкальский край / Trans-Baikal Territory	1,56317[3]	–0,91145[1]	–0,76863[1]	–0,3839[2]
Ивановская область / Ivanovo region	–0,3675[2]	0,73966[3]	–0,47622[1]	–0,47723[2]
Иркутская область / Irkutsk region	1,39985[3]	–0,6546[1]	–0,64184[1]	0,62952[3]
Кабардино-Балкарская Республика / Kabardino-Balkarian Republic	–1,82697[1]	–0,97083[1]	–0,45597[2]	–0,91405[1]
Калининградская область / Kaliningrad region	–0,69686[1]	0,40335[2]	–0,11034[2]	–0,01231[2]
Калужская область / Kaluga Region	–0,33802[2]	0,80141[3]	–0,03925[2]	–0,11306[2]
Камчатский край / Kamchatka Territory	1,40978[3]	–0,19595[2]	1,04023[3]	–0,5328[1]
Карачаево-Черкесская Республика / Karachay-Cherkess Republic	–0,93998[1]	–0,4656[1]	–0,94433[1]	–0,88262[1]
Кемеровская область / Kemerovo region	1,51384[3]	–0,00549[2]	–1,26827[1]	1,78519[3]
Кировская область / Kirov region	0,79582[3]	0,45634[2]	–1,0457[1]	–0,25126[2]
Костромская область / Kostroma region	0,49902[2]	0,59798[3]	–0,83004[1]	–0,50688[2]
Краснодарский край / Krasnodarskiy kray	–1,17524[1]	–0,24026[1]	0,80241[3]	1,63252[3]
Красноярский край / Krasnoyarsk Territory	1,04981[3]	–0,50224[1]	0,07068[3]	1,39386[3]
Курганская область / Kurgan region	0,83307[3]	0,31197[2]	–1,05933[1]	–0,55812[1]
Курская область / Kursk region	–0,71025[1]	0,98734[3]	–0,0367[2]	–0,35296[2]
Ленинградская область / Leningrad Region	0,03229[2]	1,24124[3]	–0,02964[2]	0,61462[3]
Липецкая область / Lipetsk region	–0,89715[1]	0,99064[3]	0,21342[3]	0,76804[3]
Магаданская область / Magadan region	1,42437[3]	0,24171[2]	1,8566[3]	–0,71309[1]
Московская область / Moscow oblast	–1,65072[1]	–0,05183[2]	1,15886[3]	4,56158[3]
Мурманская область / Murmansk region	0,67395[3]	0,51228[3]	0,53679[3]	–0,32313[2]
Ненецкий автономный округ / Nenets Autonomous Okrug	–0,34034[2]	–0,10232[2]	3,86355[3]	–1,82951[1]
Нижегородская область / Nizhny Novgorod region	–0,22279[2]	0,35319[2]	0,24847[3]	1,23362[3]
Новгородская область / Novgorod region	0,34775[2]	1,24264[3]	–0,47275[1]	–0,63768[1]
Новосибирская область / Novosibirsk region	0,5837[2]	–0,29098[1]	–0,19839[2]	0,27788[3]
Омская область / Omsk region	0,05534[2]	–0,22509[1]	–0,15472[2]	0,12973[3]
Оренбургская область / Orenburg region	0,05599[2]	0,26069[2]	–0,31299[2]	0,08568[3]
Орловская область / Oryol region	–0,70074[1]	0,8514[3]	–0,30038[2]	–0,72586[1]
Пензенская область / Penza region	–0,71144[1]	1,11534[3]	–0,42433[2]	–0,74047[1]
Пермский край / Perm Region	0,8203[3]	–0,40159[1]	–0,11571[2]	1,28343[3]
Приморский край / Primorsky Krai	0,98101[3]	–0,19941[1]	0,27111[3]	0,10542[3]

Псковская область / Pskov region	–0,01249[2]	1,14899[3]	–0,64081[1]	–0,6884[1]
Республика Адыгея / Republic of Adygea	–1,18248[1]	0,4053[2]	0,24034[3]	–0,599[1]
Республика Алтай / Republic of Altai	0,99831[3]	–1,47347[1]	–0,91073[1]	–0,77384[1]
Республика Башкортостан / Republic of Bashkortostan	–0,43278[2]	–0,30399[1]	0,4366[3]	1,18862[3]
Республика Бурятия / Republic of Buryatia	1,3206[3]	–1,15175[1]	–0,57824[1]	–0,41444[2]
Республика Дагестан / Republic of Dagestan	–2,06134[1]	–2,15802[1]	0,25657[3]	–0,59288[1]
Республика Ингушетия / Republic of Ingushetia	–2,5029[1]	–3,44808[1]	–1,12116[1]	–0,48275[2]
Республика Калмыкия / Republic of Kalmykia	–0,95388[1]	0,04647[2]	–0,82179[1]	–1,22181[1]
Республика Карелия / Republic of Karelia	0,84199[3]	0,58619[3]	–0,46947[2]	–0,59742[1]
Республика Коми / Komi Republic	1,03386[3]	0,36486[2]	0,16114[3]	–0,3514[2]
Республика Марий Эл / Republic of Mari El	0,13935[2]	0,20306[2]	–0,64447[1]	–0,51268[1]
Республика Мордовия / Republic of Mordovia	–0,57166[1]	0,77649[3]	–0,63637[1]	–0,69065[1]
Республика Саха (Якутия) / Republic of Sakha (Yakutia)	1,00328[3]	–1,19146[1]	1,49279[3]	–0,41876[2]
Республика Северная Осетия – Алания / Republic of North Ossetia – Alania	–1,88529[1]	–0,30193[1]	–0,09004[2]	–0,79975[1]
Республика Татарстан / Republic of Tatarstan	–0,43542[2]	–0,06787[2]	0,70221[3]	2,05341[3]
Республика Тыва / Republic of Tyva	1,23772[3]	–3,73702[1]	–1,56346[1]	–0,52822[1]
Республика Хакасия / Republic of Khakassia	1,08025[3]	–0,3301[1]	–0,93709[1]	–0,28928[2]
Ростовская область / Rostov region	–0,81963[1]	0,11685[2]	0,18987[3]	1,11786[3]
Рязанская область / Ryazan region	–0,74368[1]	1,24178[3]	–0,10769[2]	–0,50276[2]
Самарская область / Samara region	–0,43754[2]	0,26247[2]	0,02377[2]	1,59093[3]
Саратовская область / Saratov region	–0,46618[1]	0,72714[3]	–0,46153[2]	0,0064[3]
Сахалинская область / Sakhalin region	1,00517[3]	0,01075[2]	2,2352[3]	–0,61533[1]
Свердловская область / Sverdlovsk region	0,87877[3]	–0,36861[1]	0,43986[3]	3,46202[3]
Смоленская область / Smolensk region	–0,18702[2]	0,93964[3]	–0,35749[2]	–0,31127[2]
Ставропольский край / Stavropol Territory	–0,85796[1]	–0,0826[2]	–0,17822[2]	–0,09673[2]
Тамбовская область / Tambov region	–0,76273[1]	1,17354[3]	–0,07145[2]	–0,75402[1]
Тверская область / Tver region	–0,06405[2]	1,0081[3]	–0,66912[1]	–0,1513[2]
Томская область / Tomsk region	1,1149[3]	–0,69112[1]	–0,62203[1]	–0,15277[2]
Тульская область / Tula region	–1,11729[1]	1,17661[3]	–0,07197[2]	0,03946[3]
Тюменская область / Tyumen region	0,06173[2]	–0,11071[2]	0,60986[3]	–0,14802[2]
Удмуртская Республика / Udmurt Republic	0,51164[2]	–0,13377[2]	–0,701[1]	0,19583[3]
Ульяновская область / Ulyanovsk region	–0,49892[1]	0,7787[3]	–0,34473[2]	–0,50817[1]
Хабаровский край / Khabarovsk Territory	1,20057[3]	–0,02512[2]	0,92103[3]	–0,04087[2]
Ханты-Мансийский автономный округ –Югра / Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug –Yugra	0,55691[2]	–1,16453[1]	1,52128[3]	1,10348[1]
Челябинская область / Chelyabinsk region	0,65412[3]	–0,16115[2]	–0,88304[1]	1,92686[3]
Чеченская Республика / Chechen Republic	–2,30562[1]	–3,74638[1]	–0,28263[2]	–0,33851[2]
Чувашская Республика / The Chuvash Republic	–0,62827[1]	0,12778[2]	–0,64436[1]	–0,3287[2]
Чукотский автономный округ / Chukotka Autonomous Okrug	0,59938[2]	–0,38235[1]	3,07561[3]	–1,30969[1]
Ямало-Ненецкий автономный округ / Yamalo-Nenets Autonomous Okrug	0,10404[2]	–0,87185[1]	3,94483[3]	–0,77981[1]
Ярославская область / Yaroslavl region	–0,23867[2]	0,55169[3]	–0,31643[2]	–0,08767[2]

Примечание: *1 группа 1, 2 группа 2, 3 группа 3.*
Note: *1 group 1, 2 group 2, 3 group 3.*

УДК 616.12-008.313.2-036.22-612.397.7
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-88-97

ПРИМЕНЕНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ

О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

• Назначение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для профилактики послеоперационной фибрилляции предсердий при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца требует тщательного анализа характеристики выборки больных с оценкой клинических, эхокардиографических параметров, факторов оперативного вмешательства, показателей воспаления, окислительного стресса. Кроме того, дозировка препарата и длительность его применения определяют влияние на риск возникновения фибрилляции предсердий. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в краткосрочной терапии уменьшают частоту новых эпизодов указанной аритмии после коронарного вмешательства, однако данное влияние нивелируется совместным применением статинов.

Резюме

В статье представлены данные литературы об эффективности применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца при проведении коронарного шунтирования. Освещены возможные механизмы антиаритмического действия препарата, включая его противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Обсуждаются причины снижения активности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при комбинированном назначении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Ключевые слова Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты • Фибрилляция предсердий • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *03.11.2023;* ***поступила после доработки:*** *15.12.2023;* ***принята к печати:*** *06.01.2024*

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ADMINISTRATION IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION DURING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY

O.A. Rubanenko, A.O. Rubanenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

• The appointment of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention of postoperative atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease requires a thorough analysis of the characteristics of a patient and an assessment of clinical and echocardiographic parameters, factors influencing surgical performance, inflammation, and oxidative stress. Moreover, the dosage of the drug impacts the risk of atrial fibrillation. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in short-term therapy reduce the frequency of new episodes of this arrhythmia after the intervention, however, this effect is offset by the combined use of statins.

Abstract

The article presents the available literature data on the effectiveness of the use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of postoperative atrial fibrillation in patients with coronary artery disease during coronary artery bypass grafting.

Для корреспонденции: *Олеся Анатольевна Рубаненко, olesya.rubanenko@gmail.com; адрес: ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099*
Corresponding author: *Olesya A. Rubanenko, olesya.rubanenko@gmail.com; address: 89, Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099*

Possible mechanisms of the drug's antiarrhythmic action are highlighted, including its anti-inflammatory and antioxidant effects. The reasons for the decrease in the activity of omega-3 polyunsaturated fatty acids in combination with HMG-CoA reductase inhibitors are discussed.

Keywords Omega-3 polyunsaturated fatty acids • Atrial fibrillation • Coronary artery bypass grafting

Received: *03.11.2023;* ***received in revised form:*** *15.12.2023;* ***accepted:*** *06.01.2024*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	МДА	– малоновый диальдегид
ГМГ-КоА	– 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А	ОШ	– отношение шансов
		ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ДГК	– докозагексаеновая кислота	ФП	– фибрилляция предсердий
КШ	– коронарное шунтирование	ЭПК	– эйкозапентаеновая кислота

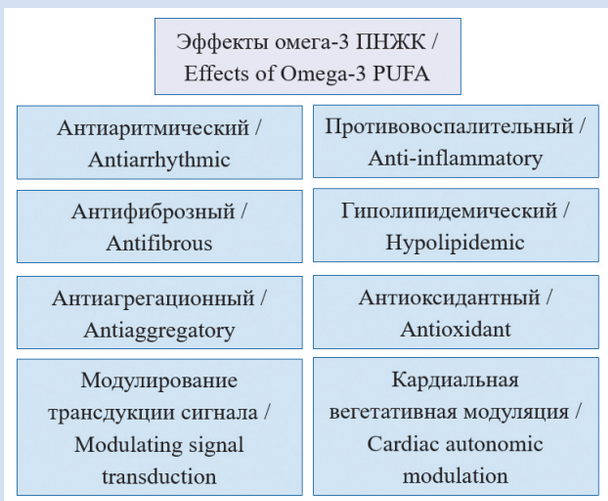
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в частности эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты, привлекают внимание исследователей кардиоваскулярными эффектами, в первую очередь снижением эпизодов предсердных и желудочковых нарушений ритма сердца [1]. Интересным представляется оценка клеточного и молекулярного результата применения омега-3 ПНЖК в контексте механизмов развития аритмий.

Антиаритмические свойства и электрофизиологическое воздействие омега-3 ПНЖК изучают длительное время. Прямой контакт с мембраносвязанными белками и включение в фосфолипидный бислой обеспечивают эффекты омега-3 ПНЖК. Кроме того, препарат влияет на ионные каналы путем модулирования трансдукции сигнала, перемещения белков и регулировки экспрессии генов [2, 3]. ПНЖК обеспечивают противовоспалительный эффект за счет антагонистического образования простагландина [3], антифиброзное действие [4], а также кардиальную вегетативную модуляцию [5]. В частности, влияние омега-3 ПНЖК на риск возникновения фибрилляции предсердий (ФП) при первичной и вторичной профилактике, в том числе послеоперационной ФП, является актуальным во многих клинических исследованиях [6, 7] (*рисунок*).

Широко исследован эффект омега-3 ПНЖК в профилактическом подходе к послеоперационной ФП, обусловленной воспалением, активацией окислительного стресса, гемодинамической нестабильностью и нарушением электролитного баланса при кардиохирургических вмешательствах [8, 9].

Открытое рандомизированное исследование показало, что назначение омега-3 ПНЖК в краткосрочном периоде приводит к снижению новых случаев послеоперационной ФП при коронарном шунтировании (КШ). 160 пациентов с синусовым ритмом были распределены на 2 группы: контроля и применения омега-3 ПНЖК в дозе 2 г в сутки в течение 5 дней до операции и в послеоперационном периоде до момента выписки из стационара [10]. Применение препарата сопровождалось уменьшением новых эпизодов аритмии на 54,4% и укорочением койко-дней. В работах D.S. Siscovick и коллег (2017), G. Colussi и коллег (2019) также показано положительное влияние применения омега-3 ПНЖК в зависимости от времени назначения различных препаратов рыбьего жира [11, 12].

P.L. Langlois и соавт. (2017) провели систематический обзор литературы рандомизированных исследований с целью оценки клинических исходов на фоне применения омега-3 ПНЖК при кардиохирургических вмешательствах [9]. Продолжительность пребывания в палатах интенсивной терапии определена как первичная конечная точка, длительность госпитализации, частота воз-



Основные эффекты омега-3 ПНЖК
The main effects of omega-3 PUFA

никновения послеоперационной ФП, смертность и продолжительность искусственной вентиляции легких – как вторичные точки. Проанализированы 19 исследований с участием 4 335 пациентов. Не выявлено влияние омега-3 ПНЖК на первичную точку (среднее взвешенное значение –2,95; 95% ДИ –10,28–4,39; p = 0,43). Тем не менее применение препарата сопровождалось снижением госпитального койко-дня (среднее взвешенное значение –1,37; 95% ДИ –2,41–0,33; p = 0,01) и уменьшением эпизодов послеоперационной ФП (отношение шансов (ОШ) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,9; p = 0,004). Воздействие на смертность и длительность искусственной вентиляции легких не определено. При анализе подгрупп пациентов выявлена неоднородность клинических исследований. Очевидный результат использования омега-3 ПНЖК наблюдался среди больных, подверженных вмешательству в условиях экстракорпорального кровообращения. Назначение пероральной или энтеральной форм препарата в одинаковой степени снижало частоту новых эпизодов аритмии.

В 2013 г. R. Rodrigo и коллеги сравнили результаты терапии, включавшей прием омега-3 ПНЖК в дозе 2 г в сутки в сочетании с витамином С и Е, с эффектом плацебо для профилактики послеоперационной ФП при проведении КШ в сочетании с коррекцией клапанной патологии [13]. Аритмия установлена в 9,7% случаев при специфической профилактике и в 32% случаев без поддерживающего лечения (p < 0,001). В раннем периоде после операции уровень биомаркеров воспаления и оксидативного стресса был значимо выше в группе плацебо. Активность каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в тканях предсердий была выше в группе терапии на 24,0, 17,1 и 19,7% соответственно (p < 0,05). Уровень белка цитозольного фактора нейтрофилов 1, никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы и экспрессия микроРНК были выше у больных с возникшей ФП в сравнении с пациентами с синусовым ритмом на 38,4 и 35,7% соответственно. Оценено содержание малонового диальдегида (МДА) как показателя перекисного окисления липидов в крови и тканях предсердий. Через 5 дней применения омега-3 ПНЖК уровень МДА был на 59,6% выше, чем исходные значения (p < 0,01), в группе контроля – на 45,6% выше (p < 0,01). Не выявлено существенных различий в плазменной концентрации МДА между группами. У пациентов с послеоперационной ФП во время оперативного вмешательства определены более высокие уровни МДА в тканях предсердий по сравнению с больными без аритмии (4,47 против 3,85 мкмоль/мг белка, p < 0,01). Наблюдалась сильная прямая корреляция как в группе плацебо, так и в группе терапии между уровнем МДА в тканях предсердий и в крови. Среди больных, получавших специфическое лечение, концентрация С-реактивного белка была на 35,4% ниже, лейкоцитов – на 32,5% выше по сравнению с контрольной группой. Данное исследование продемонстрировало, что стратегия назначения омега-3 ПНЖК с витаминами С и Е не только способствовала уменьшению случаев возникновения аритмии, но и снижала степень оксидативного компонента. Указанное кратковременное безопасное лечение позволило улучшить исходы пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам с использованием искусственного кровообращения.

O. Stanger и соавт. (2014) предположили, что назначение омега-3 ПНЖК в качестве антиоксидантной защиты может способствовать снижению риска ФП в группе пациентов, подвергающихся КШ [14]. Авторы проанализировали эффективность приема витаминов (аскорбиновой кислоты и токоферола) и/или омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК). Для оценки антиоксидантной активности, т. е. способности ингибировать окисление, использована флуоресцентная микроскопия. Общие пероксиды, активность эндогенных пероксидов, антитела против окисленных липопротеидов низкой плотности определены как биомаркеры оксидативного стресса. Авторы выявили послеоперационное повышение окислительного стресса за счет потребления факторов антиоксидантной защиты с одновременным эпизодом ФП, что подтверждается увеличением концентрации пероксидов и снижением количества антител против окисленных липопротеидов низкой плотности в контрольной и терапевтической группах, что подчеркивает соединение антител с окисленными видоизмененными антигенами. В обеих подгруппах при добавлении витаминов концентрация общих пероксидов уменьшалась, титр антител IgG оставался на неизменном уровне. В исходе терапия омега-3 ПНЖК в сочетании с витаминами оказалась неэффективной в профилактике ФП, однако назначение витаминов сопровождалось снижением окислительного стресса в ходе КШ.

Результаты, полученные группами исследователей под руководством H. Wang (2018) и M. Wilbring (2014) в отношении эффективности омега-3 ПНЖК в предупреждении послеоперационной ФП, противоречат данным J. Gu и коллег (2016), J.H. Wu и коллег (2015) и O. Stanger и соавт. (2014) [8, 14–17]. К примеру, повышенные концентрации омега-3 ПНЖК, ЭПК или ДГК в сыворотке крови и в предсердиях в некоторых исследованиях не сопровождались снижением случаев ФП [18, 19] и предотвращением воспаления [20].

В двойном многоцентровом «слепом» рандомизированном исследовании OPERA [21] не показано влияние краткосрочной терапии омега-3 ПНЖК на возникновение послеоперационной ФП. Эффект не зависел от характеристик пациента, вида

оперативного вмешательства, применения антиаритмических препаратов или потребления рыбы и сывороточной концентрации омега-3 ПНЖК. В субисследовании [21] 564 субъектов, получавших в краткосрочном периоде ПНЖК или плацебо перед хирургическим вмешательством, риск послеоперационной ФП не был связан с концентрацией рыбьего жира при включении его в день операции. Интересно, что повышение уровня ПНЖК характеризовалось значительной индивидуальной вариабельностью (0,7–7,5% после 5 сут применения). R.G. Metcalf и коллеги (2014), по сравнению с данными из предыдущих рандомизированных клинических исследований, продемонстрировал меньшую частоту послеоперационной ФП среди пациентов в четвертом квинтиле эритроцитсодержащих омега-3 ДГК, что тем самым предполагает U-образное соотношение между приемом ПНЖК и возникновением аритмии [22]. Четыре последних метаанализа ранее представленных исследований в свою очередь показали общий защитное или нейтральное воздействие омега-3 ПНЖК на послеоперационную ФП [23–26]. Следует отметить, что ни в одном из этих метаанализов не оценена продолжительность лечения омега-3 ПНЖК при оперативном подходе как ковариат в метарегрессионном анализе.

Обращает внимание исследование A. Pipingas и соавт. (2014), в котором по результатам приема в течение 16 нед. высокой (6 г/сут) или средней (3 г/сут) дозы рыбьего жира с добавлением или без витаминов показано разное включение омега-3 и омега-6 ПНЖК в мембраны эритроцитов [27]. Авторы обнаружили, что препарат сопровождался увеличением ЭПК в составе клеточных мембран у женщин, но не у мужчин, которым требовалась высокая доза омега-3 ПНЖК в сочетании с витаминами. Как следствие, различия связаны с индивидуальной способностью включения ПНЖК, что может зависеть от пола, возраста и пути введения лекарственного средства.

Индекс омега-3 отражает соотношение ПНЖК, включая ЭПК и ДГК, в мембранах эритроцитов. Оценка данного параметра может характеризовать индивидуальную реакцию на применение рыбьего жира и способствовать лучшему пониманию фармакокинетики и фармакодинамики ПНЖК. С учетом результатов исследований, проведенных под руководством P.K. Garg (2021) и R.G. Metcalf (2014), показавших U-образную взаимосвязь концентрации ПНЖК и ФП, профилактика аритмии будет зависеть от персонального таргетного включения омега-3 кислот в мембраны клеток [22, 28].

В практической кардиологии важную роль играют такие параметры, как длительность применения, путь введения омега-3 ПНЖК, дозировка исследуемого препарата и, следовательно, колебания тканевых и плазменных концентраций ПНЖК. Изучение соотношения содержания ПНЖК в тканях предсердий и в крови, оценка поступления свободных жирных кислот из адипоцитов, определение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов представляется интересным [29]. Данные литературы демонстрируют разнонаправленные эффекты комбинированного применения омега-3 ПНЖК и статинов в первичной профилактике ФП в послеоперационном периоде. Так, A. Macchia и коллеги (2013) отмечают положительный результат совместного назначения данных препаратов у пациентов с острым инфарктом миокарда вследствие увеличения выживаемости, наиболее выраженной среди лиц без эпизодов ФП [30]. В литературе представлены немногочисленные сведения о пользе вышеуказанной терапии при операциях КШ [31]. С другой стороны, M. de Lorgeril и соавт. (2013) выявили механизмы, которые подчеркивают ингибирующее влияние статинов на омега-3 ПНЖК, это обусловливает снижение протективного действия омега-3 ПНЖК на развитие кардиоваскулярных осложнений [32]. В исследовании P. Saravanan и коллег (2010) высказано предположение о том, что оптимальное использование ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А (ГМГ-КоА) редуктазы (у 98% пациентов) способствует снижению эффективности омега-3 ПНЖК в профилактике послеоперационной ФП [33]. По данным O. Stanger и др. (2014) также не установлено положительное влияние омега-3 ПНЖК на развитие данного нарушения ритма [14]. Следует отметить, что в предыдущем исследовании перед хирургической реваскуляризацией миокарда 92% пациентов принимали статины на догоспитальном этапе.

U. Benedetto и коллеги (2013) с целью оценки влияния омега-3 ПНЖК на риск послеоперационной ФП включили в анализ три исследования с участием 431 пациента [25]. Распространенность аритмии составила от 24 до 54%. Объединенные полученные данные не продемонстрировали существенного снижения случаев послеоперационной ФП (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,55–1,44; p = 0,63) при применении препарата. Тем не менее метарегрессионный анализ показал эффективность при соотношении ЭПК/ДГК 1:2 (модель Q = 7,4, p модель = 0,02) и невысокой частоте назначения бета-блокаторов на предоперационном этапе (Q модель = 8,0, p модель = 0,01). В заключение автор отметил, что назначение омега-3 ПНЖК до кардиохирургического вмешательства не уменьшает риск послеоперационной ФП по результатам метаанализа рандомизированных контролируемых исследований. Возможно, некоторые аспекты повлияли на отрицательный результат, что требует проведения дальнейших работ.

Причины снижения эффективности омега-3 ПНЖК при комбинации со статинами описаны коллективом авторов во главе с M. de Lorgeril

(2013) [32]. По результатам рандомизированных клинических исследований, статины у пациентов с ИБС повышают уровень арахидоновой кислоты, входящей в состав омега-6 ПНЖК клеточных мембран. Омега-6 и омега-3 кислоты вступают в антагонистическое взаимодействие, определяя противоречивое влияние на риск развития и прогрессирования сердечно-сосудистых патологий, обусловливая уменьшение защитного эффекта омега-3 кислот [34]. Продемонстрировано, что при низкой концентрации омега-6 ПНЖК омега-3 кислоты проявляют максимальное протективное действие. С другой стороны, при высоком содержании омега-6 кислот и низком уровне омега-3 кислот первые оказывают отрицательное влияние [35]. Считается, что ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы подавляют активность омега-3, изменяя соотношение ПНЖК в пользу омега-6 кислот.

Вторая причина снижения эффективности омега-3 ПНЖК объясняется митохондриальной дисфункцией важного компонента миокардиального прекондиционирования. Хроническое миокардиальное прекондиционирование определяет ограничение зоны некроза миокарда во время и после сердечно-сосудистого события, что определяет жизнеспособность миокарда к повреждающему действию длительного периода ишемии и реперфузии. Митохондрии играют существенную роль в индукции прекондиционирования миокарда [36]. Омега-3 ПНЖК обеспечивают состояние миокардиального прекондиционирования [37], которое, возможно, ассоциируется с улучшением митохондриальной функции. В то же время (в зависимости от дозы статины могут быть токсичными для митохондрий) и у пациентов, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, наблюдается ухудшение митохондриального дыхания [38].

Омега-3 ПНЖК уменьшают резистентность к инсулину и снижают риск возникновения сахарного диабета 2-го типа [39]. Они взаимодействуют со специфическим рецептором GPR120, дисфункция которого приводит к инсулинорезистентности и прогрессированию ожирения [40]. Статины могут ингибировать защитный эффект омега-3 ПНЖК относительно влияния на инсулинорезистентность и возникновения сахарного диабета 2-го типа за счет изменения митохондриальной функции. Данные взаимодействия межу ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы и омега-3 ПНЖК объясняют, почему статины уменьшают выработку энергии, повышают утомляемость при нагрузках, так как омега-3 ПНЖК являются основными липидами головного мозга [41]. Такое негативное воздействие статинов на центральную нервную систему, вероятно, обусловливает противоречивые результаты эффективности омега-3 в профилактике когнитивных нарушений. Основные отрицательные данные получены в исследованиях с участием больных, получавших статины, в то время как подавляющее большинство больных в работах с положительным результатом не принимали указанные препараты [42]. Таким образом, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы могут уменьшать протективные свойства омега-3 ПНЖК через разные биологические пути.

В 2021 г. представлены результаты метаанализа, демонстрирующие проаритмогенное действие омега-3 ПНЖК [43]. Среди 81 210 пациентов (средний возраст 65 лет, 31 842 (39%) женщины) из 7 рандомизированных клинических исследований 22 271 больной получал омега-3 ПНЖК в дозировке более 1 г/день. Средневзвешенный период наблюдения составил 4,9 года. Применение омега-3 ПНЖК ассоциировано с увеличением риска ФП (n = 2 905; ОШ 1,25 [95% ДИ 1,07–1,46]; p = 0,013). Анализ дозового режима омега-3 ПНЖК показал, что риск возникновения ФП выше при дозе более 1 г/день (ОШ 1,49 [95% ДИ 1,04–2,15]; p = 0,042) в сравнении с дозой равной или менее 1 г/день (ОШ 1,12 [95% ДИ 1,03–1,22]; p = 0,024; p взаимодействия < 0,001). Кроме того, риск развития послеоперационной ФП увеличивается при употреблении 1 г/день омега-3 ПНЖК (ОШ 1,11 [95% ДИ 1,06–1,15]; p = 0,001).

В исследовании OMEMI авторы не выявили снижение кардиоваскулярных событий у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда, которые принимали омега-3 ПНЖК в дозе 1,8 г на протяжении 2 лет [44]. В исследовании STRENGTH из 13 078 участников, которые были рандомизированы в группу омега-3 ПНЖК 4 г/день (n = 6 539) или кукурузного масла (n = 6 539), первичной конечной точки эффективности достигли 785 (12%) больных, получавших омега-3 ПНЖК, по сравнению с 795 (12,2%) пациентами, получавшими кукурузное масло (коэффициент рисков 0,99 [95% ДИ 0,90–1,09]; p = 0,84) [45]. Также показано большее число гастроинтестинальных побочных эффектов в группе омега-3 ПНЖК (24,7%) в сравнении с кукурузным маслом (14,7%). Необходимо подчеркнуть, что в продемонстрированный метаанализ и представленные исследования не включались пациенты, находившиеся на краткосрочной терапии омега-3 ПНЖК, а также на фоне применения препарата не оценивался риск возникновения послеоперационной ФП.

В 2018 г. проведен метаанализ, в котором из 269 выявленных статей включено 14 исследований с участием 3 570 пациентов [8]. ПНЖК снижала частоту возникновения послеоперационной ФП (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,73–0,98; p = 0,03). При анализе чувствительности в подгруппах выявлено: 1) омега-3 ПНЖК были эффективны в предотвращении послеоперационной ФП для соотношения ЭПК/ДГК < 1 (ОШ 0,51; 0,36–0,73; p = 0,0003), но не в соотношении ЭПК/ДГК > 1 или неизвестном соотношении; 2) эффективность в снижении после-

Исследования, включающие оценку эффективности применения омега-3 ПНЖК для профилактики послеоперационной ФП
Studies evaluating the effectiveness of omega-3 PUFA in the prevention of AFP

Исследования, показавшие положительный эффект омега-3 ПНЖК / Studies that have shown a positive effect of omega-3 PUFA	Исследования, не показавшие положительный эффект омега-3 ПНЖК / Studies that have not shown a positive effect of omega-3 PUFA
Costanzo S. и др. / et al. (2013) [26]	Stanger O. и др. / et al. (2014) [14]
Rodrigo R. и др. / et al.(2013) [13]	Mozaffarian D. и др. / et al. (2012) [21]
Wilbring M. и др. / et al.(2014) [15]	Benedetto U. и др. / et al. (2013) [25]
Metcalf R.G. и др. / et al. (2014) [22]	Wu J.H. и др. / et al. (2015) [17]
Raiten J.M. и др. / et al. (2015) [10]	Gu J. и др. / et al. (2016) [16]
Langlois P.L. и др. / et al. (2017) [9]	Joss J.D. и др. / et al. (2017) [19]
Wang H. и др. / et al. (2018) [8]	Рубаненко О.А. и др. / Rubanenko O.A. et al. (2017) [46]
Garg P.K. и др. / et al. (2021) [28]	
Saravanan P. (2010) [33]	

Примечание: *ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.*
Note: *PUFA – polyunsaturated fatty acids.*

операционной ФП была очевидна, когда в качестве плацебо выступала стандартная терапия по сравнению с плацебо с включением рыбьего жира (ОШ 0,59; 0,44–0,80; p = 0,0005); 3) ПНЖК снижали ФП после КШ (ОШ 0,68; 0,47–0,97; p = 0,03), но не после других операций на сердце.

Таким образом, в литературе представлены разнонаправленные данные о влиянии омега-3 ПНЖК на риск возникновения послеоперационной ФП при проведении КШ (*таблица*). Механизмы положительного воздействия омега-3 ПНЖК, проявляющиеся снижением риска развития данной аритмии, остаются неуточненными. Выдвигается несколько гипотез, отражающих и антиоксидантный, и противоспалительный, и антифибротический эффекты омега-3 ПНЖК. Кроме того, данные исследований подчеркивают значимость определения индекса омега-3 в мембране эритроцитов, поскольку применение омега-3 ПНЖК сопровождается индивидуально целевым включением в клеточные мембраны. Спорным моментом остается вопрос комбинированного лечения статинами и омега-3 ПНЖК для уменьшения распространенности новых случаев ФП в раннем послеоперационном периоде КШ [46].

Конфликт интересов

О.А. Рубаненко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Рубаненко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рубаненко Олеся Анатольевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9351-6177

Рубаненко Анатолий Олегович, кандидат медицинских наук доцент кафедры пропедевтической терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3996-4689

Author Information Form

Rubanenko Olesya A., PhD, Associate Professor at the Department of Advanced Therapy incorporating courses of Polyclinic Therapy and Transfusion Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9351-6177

Rubanenko Anatoly O., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3996-4689

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tribulova N., Szeiffova Bacova B., Egan Benova T., Knezl V., Barancik M., Slezak J. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs. Nutrients. 2017;9(11):1191; doi: 10.3390/nu9111191.

2. Golpour P., Nourbakhsh M., Mazaherioun M., Janani L., Nourbakhsh M., Yaghmaei P. Improvement of NRF2 gene expression and antioxidant status in patients with type 2 diabetes mellitus after supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108120. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108120.

3. Innes J.K., Calder P.C. Omega-6 fatty acids and inflammation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018;132:41-48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.

4. Torquato P., Giusepponi D., Alisi A., Galarini R., Bartolini D., Piroddi M., Goracci L., Di Veroli A., Cruciani G., Crudele A., Nobili V., Galli F. Nutritional and lipidomics biomarkers of docosahexaenoic acid-based multivitamin therapy in pediatric NASH. Sci Rep. 2019;9(1):2045. doi: 10.1038/s41598-018-37209-y.

5. Innes J.K., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1362. doi: 10.3390/ijms21041362.

6. Ашихмин ЯИ, Драпкина ОМ. Сократительная функция предсердий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Кардиология. 2015;5:40-47. doi: 10.18565/cardio.2015.5.40-47.

7. Oikonomou E., Vogiatzi G., Karlis D., Siasos G., Chrysohoou C., Zografos T., Lazaros G., Tsalamandris S., Mourouzis K., Georgiopoulos G., Toutouza M., Tousoulis D. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. Clin Nutr. 2019;38(3):1188-1197. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.017.

8. Wang H., Chen J., Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. J Interv Card Electrophysiol. 2018;51(2):105-115. doi: 10.1007/s10840-018-0315-5.

9. Langlois P.L., Hardy G., Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients: An updated systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2017;36(3):737-746. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.013.

10. Raiten J.M., Ghadimi K., Augoustides J.G., Ramakrishna H., Patel P.A., Weiss S.J, Gutsche JT. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(3):806-16. doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.001.

11. Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., Wu J.H., Lichtenstein A.H., Costello R.B., Kris-Etherton P.M., Jacobson T.A., Engler M.B., Alger H.M., Appel L.J., Mozaffarian D.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(15):e867-e884. doi: 10.1161/CIR.0000000000000482.

12. Colussi G., Catena C., Fagotto V., Darsiè D., Brosolo G., Bertin N., Sechi L.A. Atrial fibrillation and its complications in arterial hypertension: The potential preventive role of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(12):1937-1948. doi: 10.1080/10408398.2018.1434126.

13. Rodrigo R., Korantzopoulos P., Cereceda M., Asenjo R., Zamorano J., Villalabeitia E., Baeza C., Aguayo R., Castillo R., Carrasco R., Gormaz J.G. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1457-65. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.014.

14. Stanger O., Aigner I., Schimetta W., Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Tohoku J Exp Med. 2014;232(2):145-54. doi: 10.1620/tjem.232.145.

15. Wilbring M., Ploetze K., Bormann S., Waldow T., Matschke K. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg. 2014;62(7):569-74. doi: 10.1055/s-0034-1371699.

16. Gu J., Lundbye-Christensen S., Eschen R.B., Andreasen A., Andreasen J.J. Marine n-3 fatty acids are incorporated into atrial tissue but do not correlate with postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. Vascul Pharmacol. 2016;87:70-75. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.004.

17. Wu J.H., Marchioli R., Silletta M.G., Masson S., Sellke F.W., Libby P., Milne G.L., Brown N.J., Lombardi F., Damiano R.J.Jr., Marsala J., Rinaldi M., Domenech A., Simon C., Tavazzi L., Mozaffarian D. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. J Am Heart Assoc. 2015;4(5):e001886. doi: 10.1161/JAHA.115.001886.

18. Dinesen P.T., Schmidt E.B. Marine n-3 fatty acids and the risk of new-onset postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Vascul Pharmacol. 2016;87:23-25. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.005.

19. Joss J.D., Hernan J., Collier R., Cardenas A. Perioperative supplementation of polyunsaturated omega-3 fatty acid for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. Am J Health Syst Pharm. 2017;74(1):e17-e23. doi: 10.2146/ajhp150740.

20. Darghosian L., Free M., Li J., Gebretsadik T., Bian A., Shintani A., McBride B.F., Solus J., Milne G., Crossley G.H., Thompson D., Vidaillet H., Okafor H., Darbar D., Murray K.T., Stein C.M. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115(2):196-201. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.022.

21. Mozaffarian D., Marchioli R., Macchia A., Silletta M.G., Ferrazzi P., Gardner T.J., Latini R., Libby P., Lombardi F., O'Gara P.T., Page R.L., Tavazzi L., Tognoni G.; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. JAMA. 2012;308:2001–2011. doi: 10.1001/jama.2012.28733.

22. Metcalf R.G., Skuladottir G.V., Indridason O.S., Sullivan T.R., Bjorgvinsdottir L., Sanders P., Arnar D.O., Gibson R.A., Heidarsdottir R., Cleland L.G., Palsson R., Farquharson A.L., Young G.D., James M.J. U-shaped relationship between tissue docosahexaenoic acid and atrial fibrillation following cardiac surgery. Eur J Clin Nutr. 2014;68:114–118. doi: 10.1038/ejcn.2013.215.

23. Ali-Hassan-Sayegh S., Mirhosseini S.J., Rezaeisadrabadi M., Dehghan H.R., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Popov A.F., Liakopoulos O.J. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;18:646–654. doi: 10.1093/icvts/ivu020.

24. Zhang F., Yu H., Ni X., Zhu J., Wang S., Shen S. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on the growth of IEC-6 cells injured by heavy metals. Biomed Rep. 2016;4(5):635-641. doi: 10.3892/br.2016.621.

25. Benedetto U., Angeloni E., Melina G., Danesi T.H., Di Bartolomeo R., Lechiancole A., Refice S., Roscitano A.,

Comito C., Sinatra R. N-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14:104–109. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834a13c1.

26. Costanzo S., di Niro V., Castelnuovo A.D., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146(4):906–911. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.015.

27. Pipingas A., Cockerell R., Grima N., Sinclair A., Stough C., Scholey A., Myers S., Croft K., Sali A., Pase M.P. Randomized controlled trial examining the effects of fish oil and multivitamin supplementation on the incorporation of n-3 and n-6 fatty acids into red blood cells. Nutrients. 2014;6:1956–1970. doi: 10.3390/nu6051956.

28. Garg P.K., Guan W., Nomura S., Weir N., Karger A.B., Duprez D., Heckbert S.R., Tsai M.Y. Plasma omega-3 and omega-6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Nutr. 2021;151(6):1479-1486. doi: 10.1093/jn/nxab016.

29. Bjorgvinsdottir L., Arnar D.O., Indridason O.S., Heidarsdottir R., Skogstrand K., Torfason B., Hougaard D.M., Palsson R., Skuladottir G.V. Do high levels of n-3 polyunsaturated fatty acids in cell membranes increase the risk of postoperative atrial fibrillation? Cardiology. 2013;126(2):107-14. doi: 10.1159/000351432.

30. Macchia A., Romero M., D'Ettorre A., Tognoni G., Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. PLoS One. 2013;8(5):e62772. doi: 10.1371/journal.pone.0062772.

31. Petersen F., Rodrigo R., Richter M., Kostin S. The effects of polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins on atrial oxidative stress, nitrotyrosine residues, and connexins following extracorporeal circulation in patients undergoing cardiac surgery. Mol Cell Biochem. 2017;433(1-2):27-40. doi: 10.1007/s11010-017-3013-1.

32. de Lorgeril M., Salen P., Defaye P., Rabaeus M. Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3? BMC Medicine. 2013;11:1–13. doi: 10.1186/1741-7015-11-5.

33. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., O'Neill S.C., Calder P.C., Davidson N.C. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Feb;3(1):46-53. doi: 10.1161/CIRCEP.109.899633.

34. Nagahara Y., Motoyama S., Sarai M., Ito H., Kawai H., Takakuwa Y., Miyagi M., Shibata D., Takahashi H., Naruse H., Ishii J., Ozaki Y. Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA) ratio as an associated factor of high risk plaque on coronary computed tomography in patients without coronary artery disease. Atherosclerosis. 2016;250:30-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.026.

35. Khandelwal S., Kelly L., Malik R., Prabhakaran D., Reddy S. Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. J Preventive Cardiol. 2013;2(3):325-336.

36. Choi Y.S., de Mattos A.B.M., Shao D., Li T., Nabben M., Kim M., Wang W., Tian R., Kolwicz S.C.Jr. Preservation of Myocardial Fatty Acid Oxidation Prevents Diastolic Dysfunction in Mice Subjected to Angiotensin II Infusion. J. Mol. Cell. Cardiol. 2016;100:64–71. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.001.

37. Abdukeyum G.G., Owen A.J., Larkin T.A., McLennan P.L. Up-Regulation of Mitochondrial Antioxidant Superoxide Dismutase Underpins Persistent Cardiac Nutritional-Preconditioning by Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Rat. J Clin Med. 2016;5(3):32. doi: 10.3390/jcm5030032.

38. Ramachandran R., Wierzbicki A.S. Statins, Muscle Disease and Mitochondria. J Clin Med. 2017;6(8):75. doi: 10.3390/jcm6080075.

39. Zhang Y., Zhuang P., Mao L., Chen X., Wang J., Cheng L., Ding G., Jiao J. Current level of fish and omega-3 fatty acid intakes and risk of Type 2 diabetes in China. J Nutr Biochem. 2019;74:108249. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108249.

40. Ichimura A., Hirasawa A., Poulain-Godefroy O., Bonnefond A., Hara T., Yengo L. et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. Nature. 2012;483:350–354. doi: 10.1038/nature10798.

41. Golomb B.A., Evans M.A., Dimsdale J.E., White H.L. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. Arch. Intern. Med. 2012;13:1180–1182. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2171.

42. Dangour A.D., Andreeva V.A., Sydenham E., Uauy R.Omega-3 fatty acids and cognitive health in older people. Br. J. Nutr. 2012;107(Suppl 2):S152–S158. doi: 10.1017/S0007114512001547.

43. Gencer B., Djousse L., Al-Ramady O.T. Cook N.R., Manson J.E., Albert C.M. Effect of Long-Term Marine -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2021;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.

44. Kalstad A.A., Myhre P.L., Laake K.. Tveit S.H., Schmidt E.B., Smith P., Nilsen D.W.T., Tveit A., Fagerland M.W., Solheim S., Seljeflot I., Arnesen H.; OMEMI Investigators. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation. 2021;143(6):528-539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.

45. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258.

46. Рубаненко О.А., Фатенков О.В., Хохлунов С.М. Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Лимарева Л.В. Комбинация омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и статинов в профилактике фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования. Клиническая медицина. 2017;95(9):817–823). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-817-823.

REFERENCES

1. Tribulova N., Szeiffova Bacova B., Egan Benova T., Knezl V., Barancik M., Slezak J. Omega-3 Index and Anti-Arrhythmic Potential of Omega-3 PUFAs. Nutrients. 2017;9(11):1191; doi: 10.3390/nu9111191.

2. Golpour P., Nourbakhsh M., Mazaherioun M., Janani L., Nourbakhsh M., Yaghmaei P. Improvement of NRF2 gene expression and antioxidant status in patients with type 2 diabetes mellitus after supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108120. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108120.

3. Innes J.K., Calder P.C. Omega-6 fatty acids and inflammation. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2018;132:41-48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.

4. Torquato P., Giusepponi D., Alisi A., Galarini R., Bartolini D., Piroddi M., Goracci L., Di Veroli A., Cruciani G., Crudele

A., Nobili V., Galli F. Nutritional and lipidomics biomarkers of docosahexaenoic acid-based multivitamin therapy in pediatric NASH. Sci Rep. 2019;9(1):2045. doi: 10.1038/s41598-018-37209-y.

5. Innes J.K., Calder P.C. Marine Omega-3 (N-3) Fatty Acids for Cardiovascular Health: An Update for 2020. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1362. doi: 10.3390/ijms21041362.

6. Ashihmin Ya.I., Drapkina O.M. Atrial contractile function in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Kardiologia. 2015;5:40-47. (In Russ.) doi: 10.18565/cardio.2015.5.40-47.

7. Oikonomou E., Vogiatzi G., Karlis D., Siasos G., Chrysohoou C., Zografos T., Lazaros G., Tsalamandris S., Mourouzis K., Georgiopoulos G., Toutouza M., Tousoulis D. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on fibrosis, endothelial function and myocardial performance, in ischemic heart failure patients. Clin Nutr. 2019;38(3):1188-1197. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.017.

8. Wang H., Chen J., Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. J Interv Card Electrophysiol. 2018;51(2):105-115. doi: 10.1007/s10840-018-0315-5.

9. Langlois P.L., Hardy G., Manzanares W. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiac surgery patients: An updated systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2017;36(3):737-746. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.013.

10. Raiten J.M., Ghadimi K., Augoustides J.G., Ramakrishna H., Patel P.A., Weiss S.J, Gutsche JT. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(3):806-16. doi: 10.1053/j.jvca.2015.01.001.

11. Siscovick D.S., Barringer T.A., Fretts A.M., Wu J.H., Lichtenstein A.H., Costello R.B., Kris-Etherton P.M., Jacobson T.A., Engler M.B., Alger H.M., Appel L.J., Mozaffarian D.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(15):e867-e884. doi: 10.1161/CIR.0000000000000482.

12. Colussi G., Catena C., Fagotto V., Darsiè D., Brosolo G., Bertin N., Sechi L.A. Atrial fibrillation and its complications in arterial hypertension: The potential preventive role of omega-3 polyunsaturated fatty acids. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(12):1937-1948. doi: 10.1080/10408398.2018.1434126.

13. Rodrigo R., Korantzopoulos P., Cereceda M., Asenjo R., Zamorano J., Villalabeitia E., Baeza C., Aguayo R., Castillo R., Carrasco R., Gormaz J.G. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):1457-65. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.014.

14. Stanger O., Aigner I., Schimetta W., Wonisch W. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Tohoku J Exp Med. 2014;232(2):145-54. doi: 10.1620/tjem.232.145.

15. Wilbring M., Ploetze K., Bormann S., Waldow T., Matschke K. Omega-3 polyunsaturated Fatty acids reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients with history of prior myocardial infarction undergoing isolated coronary artery bypass grafting. Thorac Cardiovasc Surg. 2014;62(7):569-74. doi: 10.1055/s-0034-1371699.

16. Gu J., Lundbye-Christensen S., Eschen R.B., Andreasen A., Andreasen J.J. Marine n-3 fatty acids are incorporated into atrial tissue but do not correlate with postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. Vascul Pharmacol. 2016;87:70-75. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.004.

17. Wu J.H., Marchioli R., Silletta M.G., Masson S., Sellke F.W., Libby P., Milne G.L., Brown N.J., Lombardi F., Damiano R.J.Jr., Marsala J., Rinaldi M., Domenech A., Simon C., Tavazzi L., Mozaffarian D. Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. J Am Heart Assoc. 2015;4(5):e001886. doi: 10.1161/JAHA.115.001886.

18. Dinesen P.T., Schmidt E.B. Marine n-3 fatty acids and the risk of new-onset postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. Vascul Pharmacol. 2016;87:23-25. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.005.

19. Joss J.D., Hernan J., Collier R., Cardenas A. Perioperative supplementation of polyunsaturated omega-3 fatty acid for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. Am J Health Syst Pharm. 2017;74(1):e17-e23. doi: 10.2146/ajhp150740.

20. Darghosian L., Free M., Li J., Gebretsadik T., Bian A., Shintani A., McBride B.F., Solus J., Milne G., Crossley G.H., Thompson D., Vidaillet H., Okafor H., Darbar D., Murray K.T., Stein C.M. Effect of omega-three polyunsaturated fatty acids on inflammation, oxidative stress, and recurrence of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2015;115(2):196-201. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.022.

21. Mozaffarian D., Marchioli R., Macchia A., Silletta M.G., Ferrazzi P., Gardner T.J., Latini R., Libby P., Lombardi F., O'Gara P.T., Page R.L., Tavazzi L., Tognoni G.; OPERA Investigators. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. JAMA. 2012;308:2001–2011. doi: 10.1001/jama.2012.28733.

22. Metcalf R.G., Skuladottir G.V., Indridason O.S., Sullivan T.R., Bjorgvinsdottir L., Sanders P., Arnar D.O., Gibson R.A., Heidarsdottir R., Cleland L.G., Palsson R., Farquharson A.L., Young G.D., James M.J. U-shaped relationship between tissue docosahexaenoic acid and atrial fibrillation following cardiac surgery. Eur J Clin Nutr. 2014;68:114–118. doi: 10.1038/ejcn.2013.215.

23. Ali-Hassan-Sayegh S., Mirhosseini S.J., Rezaeisadrabadi M., Dehghan H.R., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Popov A.F., Liakopoulos O.J. Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;18:646–654. doi: 10.1093/icvts/ivu020.

24. Zhang F., Yu H., Ni X., Zhu J., Wang S., Shen S. Effect of ω-3 polyunsaturated fatty acids on the growth of IEC-6 cells injured by heavy metals. Biomed Rep. 2016;4(5):635-641. doi: 10.3892/br.2016.621.

25. Benedetto U., Angeloni E., Melina G., Danesi T.H., Di Bartolomeo R., Lechiancole A., Refice S., Roscitano A., Comito C., Sinatra R. N-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of postoperative atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2013;14:104–109. doi: 10.2459/JCM.0b013e32834a13c1.

26. Costanzo S., di Niro V., Castelnuovo A.D., Gianfagna F., Donati M.B., de Gaetano G., Iacoviello L. Prevention of postoperative atrial fibrillation in open heart surgery patients by preoperative supplementation of n-3 polyunsaturated fatty acids: an updated meta-analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146(4):906–911. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.03.015.

27. Pipingas A., Cockerell R., Grima N., Sinclair A., Stough C., Scholey A., Myers S., Croft K., Sali A., Pase M.P. Randomized controlled trial examining the effects of fish oil and multivitamin supplementation on the incorporation of n-3 and n-6 fatty acids into red blood cells. Nutrients. 2014;6:1956–1970. doi: 10.3390/nu6051956.

28. Garg P.K., Guan W., Nomura S., Weir N., Karger A.B., Duprez D., Heckbert S.R., Tsai M.Y. Plasma omega-3 and omega-6 PUFA Concentrations and Risk of Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Nutr. 2021;151(6):1479-1486. doi: 10.1093/jn/nxab016.

29. Bjorgvinsdottir L., Arnar D.O., Indridason O.S., Heidarsdottir R., Skogstrand K., Torfason B., Hougaard D.M., Palsson R., Skuladottir G.V. Do high levels of n-3 polyunsaturated fatty acids in cell membranes increase the risk of postoperative atrial fibrillation? Cardiology. 2013;126(2):107-14. doi: 10.1159/000351432.

30. Macchia A., Romero M., D'Ettorre A., Tognoni G., Mariani J. Exploratory analysis on the use of statins with or without n-3 PUFA and major events in patients discharged for acute myocardial infarction: an observational retrospective study. PLoS One. 2013;8(5):e62772. doi: 10.1371/journal.pone.0062772.

31. Petersen F., Rodrigo R., Richter M., Kostin S. The effects of polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins on atrial

oxidative stress, nitrotyrosine residues, and connexins following extracorporeal circulation in patients undergoing cardiac surgery. Mol Cell Biochem. 2017;433(1-2):27-40. doi: 10.1007/s11010-017-3013-1.

32. de Lorgeril M., Salen P., Defaye P., Rabaeus M. Recent findings on the health effects of omega-3 fatty acids and statins, and their interactions: do statins inhibit omega-3? BMC Medicine. 2013;11:1–13. doi: 10.1186/1741-7015-11-5.

33. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L., O'Neill S.C., Calder P.C., Davidson N.C. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Feb;3(1):46-53. doi: 10.1161/CIRCEP.109.899633.

34. Nagahara Y., Motoyama S., Sarai M., Ito H., Kawai H., Takakuwa Y., Miyagi M., Shibata D., Takahashi H., Naruse H., Ishii J., Ozaki Y. Eicosapentaenoic acid to arachidonic acid (EPA/AA) ratio as an associated factor of high risk plaque on coronary computed tomography in patients without coronary artery disease. Atherosclerosis. 2016;250:30-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.026.

35. Khandelwal S., Kelly L., Malik R., Prabhakaran D., Reddy S. Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. J Preventive Cardiol. 2013;2(3):325-336.

36. Choi Y.S., de Mattos A.B.M., Shao D., Li T., Nabben M., Kim M., Wang W., Tian R., Kolwicz S.C.Jr. Preservation of Myocardial Fatty Acid Oxidation Prevents Diastolic Dysfunction in Mice Subjected to Angiotensin II Infusion. J. Mol. Cell. Cardiol. 2016;100:64–71. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.09.001.

37. Abdukeyum G.G., Owen A.J., Larkin T.A., McLennan P.L. Up-Regulation of Mitochondrial Antioxidant Superoxide Dismutase Underpins Persistent Cardiac Nutritional-Preconditioning by Long Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Rat. J Clin Med. 2016;5(3):32. doi: 10.3390/jcm5030032.

38. Ramachandran R., Wierzbicki A.S. Statins, Muscle Disease and Mitochondria. J Clin Med. 2017;6(8):75. doi: 10.3390/jcm6080075.

39. Zhang Y., Zhuang P., Mao L., Chen X., Wang J., Cheng L., Ding G., Jiao J. Current level of fish and omega-3 fatty acid intakes and risk of Type 2 diabetes in China. J Nutr Biochem. 2019;74:108249. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108249.

40. Ichimura A., Hirasawa A., Poulain-Godefroy O., Bonnefond A., Hara T., Yengo L. et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. Nature. 2012;483:350–354. doi: 10.1038/nature10798.

41. Golomb B.A., Evans M.A., Dimsdale J.E., White H.L. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. Arch. Intern. Med. 2012;13:1180–1182. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2171.

42. Dangour A.D., Andreeva V.A., Sydenham E., Uauy R.Omega-3 fatty acids and cognitive health in older people. Br. J. Nutr. 2012;107(Suppl 2):S152–S158. doi: 10.1017/S0007114512001547.

43. Gencer B., Djousse L., Al-Ramady O.T. Cook N.R., Manson J.E., Albert C.M. Effect of Long-Term Marine -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2021;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654.

44. Kalstad A.A., Myhre P.L., Laake K.. Tveit S.H., Schmidt E.B., Smith P., Nilsen D.W.T., Tveit A., Fagerland M.W., Solheim S., Seljeflot I., Arnesen H.; OMEMI Investigators. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. Circulation. 2021;143(6):528-539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052209.

45. Nicholls S.J., Lincoff A.M., Garcia M., Bash D., Ballantyne C.M., Barter P.J., Davidson M.H., Kastelein J.J.P., Koenig W., McGuire D.K., Mozaffarian D., Ridker P.M., Ray K.K., Katona B.G., Himmelmann A., Loss L.E., Rensfeldt M., Lundström T., Agrawal R., Menon V., Wolski K., Nissen S.E. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-2280. doi: 10.1001/jama.2020.22258.

46. Rubanenko O.A., Fatenkov O.V., Chochlunov S.M. Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Limareva L.V. Combination of omega-3 polyunsaturated fatty acids and statins in the prevention of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. Clinical medicine. 2017;95(9):817–823. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-9-817-823. (In Russian)

Для цитирования: *Рубаненко О.А., Рубаненко А.О. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике послеоперационной фибрилляции предсердий при коронарном шунтировании. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 88-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-88-97*

To cite: *Rubanenko O.A., Rubanenko A.O. Omega-3 polyunsaturated fatty acids administration in prevention of postoperative atrial fibrillation during coronary artery bypass graft surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 88-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-88-97*

УДК 616.22-008.331.1+616.12-005.4]+615.835.14+615.22
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108

МЕХАНИЗМЫ ВАЗО- И КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ГИПОКСИТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Г.А. Игнатенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, просп. Ильича, 16, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация, 283003

Основные положения

• В статье изложено современное представление об основных звеньях функциональной системы регуляции кровообращения и их реакции на экзогенную гипоксию, а также описаны и систематизированы имеющиеся в литературе сведения о возможных молекулярных механизмах вазо- и кардиопротекции, вовлеченных в ответ на гипокситерапию у лиц с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Резюме

Гипоксическое кондиционирование заняло важное место в спектре немедикаментозных методов стимуляции адаптационного потенциала здорового человека и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Существует множество подходов к применению различных способов экзогенной гипоксии, однако нет единого мнения относительно сущности саногенетических механизмов, обеспечивающих многоуровневую функциональную систему поддержания кислородного обеспечения и кровообращения. Описаны приспособительные реакции афферентного, центрального и эфферентного звеньев функциональной системы регуляции кровообращения при гипоксии у здорового человека. Представлены результаты исследований физиологических системных реакций, реализуемых путем дыхательной и вегетативной пластичности при использовании интервальной (перемежающейся) гипоксии. У больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца установлены факты хеморефлекторной индукции и модуляции вентиляции легких, вегетативного статуса, особенно симпатической активации периферических кровеносных сосудов и вагусной активации сердечной деятельности. Основные вазо- и кардиопротекторные свойства интервальной гипокситерапии базируются на нивелировании оксидативного стресса, воспаления, активации ангиогенеза, смещении секреторной активности эндотелия в сторону сосудорасширяющих, антипролиферативных и антитромботических медиаторов. Представлены доказательства роли напряжения сдвига и состояния гликокаликса, ангиопоэтина и адреномедуллина в регуляции сосудистого тонуса, а также цитопротекторные свойства цитоплазматических и митохондриальных метаболических факторов в формировании ишемической толерантности кардиомиоцитов. Вопросы взаимосвязи системных (нейрональных и гуморальных) реакций и структурно-функциональных ответов клеток-мишеней в обеспечении адаптивных/компенсаторных механизмов регуляции кровообращения при воздействии экзогенной гипоксии требуют дальнейших исследований и оценки.

Ключевые слова Гипоксия • Система кислородного обеспечения • Артериальная гипертензия • Ишемическая болезнь сердца • Интервальная гипокситерапия • Вазопротекция • Кардиопротекция

Поступила в редакцию: *05.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *14.11.2023;* ***принята к печати:*** *06.12.2023*

Для корреспонденции: *Григорий Анатольевич Игнатенко, secretary@dnmu.ru; адрес: просп. Ильича, 16, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация, 283003*

Corresponding author: *Grigory A. Ignatenko, secretary@dnmu.ru; address: 16, Ilyich Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation, 283003*

MECHANISMS OF VASOPROTECTION AND CARDIOPROTECTION IN HYPOXYTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONARY ARTERY DISEASE

G.A. Ignatenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "M. Gorky Donetsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 16, Ilyich Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation, 283003

Highlights

• The article presents a modern understanding of the main links of the functional circulatory regulation system and its response to exogenous hypoxia, as well as describes the data available on molecular mechanisms of vasoprotection and cardioprotection involved in response to hypoxytherapy in patients with arterial hypertension and coronary artery disease.

Abstract

Hypoxic conditioning has taken an important place in the range of non-drug methods for stimulating the adaptive potential of a healthy person and patients with cardiovascular diseases. There are many approaches to the use of various methods of exogenous hypoxia, however, there is no consensus on the essence of sanogenetic mechanisms that provide a multi-level functional system for maintaining oxygen supply and blood circulation. Adaptive reactions of afferent, central and efferent links of the functional circulatory regulation system in hypoxia in a healthy person are described. The results of studies of physiological systemic reactions realized by respiratory and vegetative plasticity using interval (intermittent) hypoxia are presented. In patients with arterial hypertension and coronary artery disease, the facts of chemoreflective stimulation and modulation of lung ventilation, autonomic nervous system status, especially sympathetic activity of peripheral blood vessels and vagal activation of cardiac activity have been established. The main vaso- and cardioprotective properties of interval hypoxytherapy are based on the leveling of oxidative stress, inflammation, activation of angiogenesis, and a shift in the secretory activity of the endothelium towards vasodilating, antiproliferative, and antithrombotic mediators. We present the evidence for the role of shear stress and the state of glycocalyx, angiopoietin and adrenomedulline in the regulation of vascular tone, as well as cytoprotective properties of cytoplasmic and mitochondrial metabolic factors in the formation of ischemic tolerance of cardiomyocytes. The issues of the relationship between systemic (neuronal and humoral) reactions and structural and functional responses of target cells in providing adaptive/compensatory mechanisms for regulating blood circulation under the influence of exogenous hypoxia require further research and evaluation.

Keywords Hypoxia • Oxygen supply system • Arterial hypertension • Coronary artery disease • Interval hypoxytherapy • Vasoprotection • Cardioprotection

Received: *05.10.2023;* ***received in revised form:*** *14.11.2023;* ***accepted:*** *06.12.2023*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИГ – интервальная гипоксия
КТ – каротидное тельце
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), существенно преобладают среди причин смертности населения в большинстве стран мира и в России [1–3]. Несмотря на значительный прогресс в терапевтических и хирургических стратегиях защиты миокарда, направленных на быстрое и эффективное восстановление коронарного кровотока, сохранение жизнеспособности миокарда, осложнения феномена ишемии/реперфузии сердца остаются основной причиной смерти пациентов [4]. При этом вследствие развития воспалительной реакции, нарушения гомеостаза Ca^{2+}, активации апоптотических генов, гибели кардиомиоцитов и других причин имеет место патологическое ремоделиро-

вание сердца, которое часто приводит к сердечной недостаточности [5]. Поэтому проблема кардиореабилитации стала наиболее актуальной в современном здравоохранении и определяет необходимость разработки новых кардиопротекторных методов вторичной профилактики АГ и ИБС [6, 7].

Известно, что остаточная ишемия миокарда и прогрессирование атеротромбоза рассматриваются в качестве главных мишеней вторичной профилактики ИБС [8], а главными целями последней являются торможение прогрессирования и регресс коронарного атеросклероза, предупреждение его клинических осложнений и обострений [9], уменьшение частоты и сроков госпитализации, предотвращение преждевременной смерти пациента, повышение качества и продолжительности жизни больного [10].

Медикаментозное лечение и хирургическая помощь пациентам с ИБС, основанная на стратегии реваскуляризации, оказываются эффективными в 23–47% случаев, эффективность немедикаментозных методов варьирует в пределах 44–70%, а значит превышает таковую для медикаментозного и оперативного вмешательств [11, 12]. Данные современных обзоров с метаанализом результатов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подтверждают важное значение немедикаментозных методов адаптивной медицины [13]. Как показали результаты современных клинических, физиологических, биохимических, морфологических, биофизических и многих других исследований фундаментальных механизмов, в основе действия вышеуказанных методов лежит формирование комплекса саногенетических реакций организма, обеспечивающих увеличение его функциональных резервов, восстановление нарушенных механизмов вегетативной регуляции, повышение резистентности органов, функциональных систем и организма в целом к неблагоприятному воздействию эндо- и экзогенных повреждающих факторов [14]. В основе саногенетических механизмов немедикаментозной вазо- и кардиопротекции лежит специфическая адаптация, которая при повторяющемся воздействии на организм стрессора умеренной интенсивности трансформируется в устойчивую долговременную адаптацию (прямая адаптация) [15], а также обеспечивает приспособление к другим повреждающим средовым факторам (перекрестная адаптация) [14].

Одним из перспективных подходов, направленных на активацию естественной защиты организма, вазо- и кардиопротекцию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является адаптация к гипоксии, которая представляет собой фундаментальный стрессорный раздражитель, индуцирующий механизмы адаптации физиологических систем организма. Возможности гипоксических нагрузок (гипоксического кондиционирования) стимулировать адаптационный потенциал человека заложили основу одного из немедикаментозных методов – гипокситерапии. В многочисленных работах показано благоприятное воздействие различных режимов гипокситерапии на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило рассматривать данный метод физиотерапевтического воздействия как перспективный для вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы и коморбидной патологии, эффективно дополняющий традиционные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения [16–19].

Среди способов адаптации к гипоксии экспериментально обоснованы и используются в спортивной и клинической медицине прекондиционирование (для предотвращения повреждений сердца, мозга, печени и др. тканей, вызванных вероятными последующими экстремальными событиями), посткондиционирование (после перенесенного острого патологического процесса) [20]. Независимо от применяемых способов гипоксического кондиционирования в процессе реализации индуцированных гипоксией адаптационных реакций вовлеченные органы формируют многоуровневую функциональную систему, обеспечивающую устойчивый уровень кислорода в организме.

Проведен поиск публикаций (обзоры литературы, экспериментальные и оригинальные клинические исследования) в биомедицинской базе данных PubMed (Medline), посвященных изучению механизмов вазо- и кардиопротекции, реализуемых у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, с января 2007 г. до ноября 2023 г. (680 источников).

Системные реакции организма на экзогенную гипоксию

Известно, что у здорового человека финалом любой адаптационной реакции должна быть стадия сопротивления, при которой повышается резистентность организма путем позитивного ремоделирования функциональных систем [14]. Увеличение физиологических возможностей доминирующей системы (в условиях гипоксии – системы кислородного обеспечения) обеспечивает адаптацию к любому средовому фактору с последующим формированием структурного следа в каком-либо звене функциональной системы: афферентном, центральном, эфферентном [21]. Афферентным звеном функциональной системы кислородного обеспечения являются периферические (артериальные) хеморецепторы, которые служат детекторами парциального давления O_2 в артериальной крови (paO_2) и активируются в ответ на его снижение.

Каротидные тельца (КТ) представляют собой вторично чувствующий рецептор, где сенсорные клетки I типа связаны с нервными окончаниями нейронов нижнего ганглия языкоглоточного нерва,

формируя афферентное звено хемосенсорного рефлекса [22]. Однако до настоящего времени нет четкого понимания функциональных особенностей клеток I типа КТ, вызванных различными физиологическими и патофизиологическими условиями, ввиду использования различных экспериментальных моделей и подходов.

Известно, что периферические хеморецепторы КТ повышают свою активность в ответ на артериальную гипоксию (гипоксемию), связанную со снижением pO_2 in vivo, но не снижением содержания гемоглобина или насыщения его кислородом, инициируя сигнальный каскад, который вызывает быстрые рефлекторные реакции (увеличение частоты и глубины дыхания, кардиовагальной парасимпатической активности и периферической симпатической активности), что наряду со множеством сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных, почечных и метаболических эффектов необходимо для облегчения доставки O_2 к тканям и снижения потребления O_2, а в итоге – преодоления тканевой гипоксии.

Вентиляционная реакция на гипоксию опосредована в первую очередь рефлексом хеморецепторов КТ, вегетативные и сердечно-сосудистые реакции управляются хеморефлексами тела аорты. Так, хеморецепторный рефлекс с КТ главенствует в дыхательной реакции на гипоксемию, приводя к увеличению поглощения O_2 и доставки O_2 к тканям. Защитное действие брадикардии, вызванной хеморефлексом с КТ, проявляется в снижении потребности миокарда в O_2 [23]. Способность хеморецепторов аорты ощущать снижение содержания O_2 в артериальной крови и вызывать рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений и сократительной способности миокарда может обеспечить повышение доставки O_2 к периферическим тканям в условиях гипоксии. Различия физиологических эффектов хеморефлексов КТ и тела аорты на вентиляцию легких, функцию сердца и сосудистое сопротивление ставят вопрос о механизмах интеграции рефлексов при одновременной активации при экзогенной гипоксии в многоуровневую адаптивную функциональную систему поддержания кислородного обеспечения. Относительный вклад каждого механизма хемосенсорного рефлекса у разных видов в различных гипоксических условиях и влияние болезней плохо изучены, являются существенным пробелом в знаниях, который необходимо устранить в будущих исследованиях.

Индукцию собственных системных рефлексов на гипоксию обеспечивают импульсы не только с афферентных структур КТ и дуги аорты, но и хеморецепторы кровеносных сосудов почек, надпочечников, селезенки и костного мозга. Последние запускают изменения функциональной системы регуляции кровообращения, контролирующей объем циркулирующей крови, показатели сердечного выброса, общее периферическое сопротивление и состояние сосудистой стенки. При этом сдвиги параметров системы кровообращения являются индивидуальными индикаторами адаптационно-приспособительных реакций организма к воздействию гипоксии, направленных на оптимальное обеспечение органов и тканей кровью [24].

Центральное звено реализует взаимодействие величины сердечного выброса и тонуса сосудов, представлено комплексом нервных структур, располагающихся на разных уровнях центральной нервной системы, формирующих четырехуровневый сосудодвигательный (вазомоторный) центр: первый уровень – спинномозговой (симпатические нейроны боковых рогов), второй – стволовой (области ретикулярной формации и бульбарных отделов моста), третий – структуры среднего и промежуточного мозга (ретикулярная формация, гипоталамус), четвертый уровень – корковый.

Эфферентное звено представлено нейрогуморальными регуляторными механизмами или вегетативной нервной системой, передающей свои управляющие сигналы местным звеньям регуляции нейрогенной, миогенной или эндокринной природы, локализующимся в органах-мишенях.

Величина интегрированного физиологического ответа центрального и эфферентного звена функциональной системы регуляции кровообращения определяет уровень толерантности организма к гипоксии. Симпатическая регуляция преобладает у восприимчивых к гипоксическому раздражителю крыс, в то время как парасимпатический тонус преобладает у толерантных животных [25]. У толерантных к гипоксии животных снижены возбудимость и тревожность, проявляются умеренная агрессивность, более выраженная внутренняя заторможенность, низкая чувствительность к любым провоцирующим факторам, тормозной реакцией на острую гипоксию. Симпатически-опосредованная вазоконстрикция мышц и внутренних органов, индуцированная хеморефлексом КТ и аорты, обеспечивают поддержание артериального давления и перенаправление кровотока (и доставка O_2) к мозгу и сердцу в случаях, если дыхание затруднено вследствие травмы или болезни. Снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс при гипоксии объясняется расширением сосудов в большинстве органов и тканей, что формирует благоприятный режим кислородного обеспечения [26].

При адаптации к экзогенной гипоксии помимо повышения эффективности O_2-транспортной функции крови наблюдается увеличение мощности стресс-лимитирующих систем. Так, результатом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гормоны которой (глюкокортикоиды) путем стабилизации мембран лизосом снижают повреждающее действие гипоксического фактора и пре-

пятствуют развитию гипоксического некробиоза, является повышение резистентности (толерантности) тканей к недостатку O_2. По мнению R. Burda и соавт. [27], возможными триггерами толерантности также могут быть молекулы < 15 кДа, реализующие гуморальный путь ишемического кондиционирования: интерлейкины, стромальный фактор 1-альфа, фактор некроза опухоли-альфа, брадикинин-2, аденозин, опиоиды, оксид азота, микрорибонуклеиновые кислоты и, возможно, катехоламины.

Выраженность адаптивных реакций функциональной системы регуляции кровообращения на гипоксию зависит также от профиля гипоксического стимула: острый кратковременный, периодический (многократно повторяющийся), длительно действующий. Срочные адаптационные механизмы поддержания артериального давления под воздействием краткосрочной (острой) гипоксии проявляются сосудодвигательными реакциями и изменением работы сердца, которые индуцируются собственными (баро- и хеморецептивными) рефлексами, а также физиологическими эффектами адреналина и норадреналина [28].

Результаты публикаций, в которых использовались легкие формы интервальной гипоксии (ИГ) в виде коротких эпизодов (менее 5 мин), указывают на то, что после острого воздействия у здоровых мужчин и женщин наблюдается устойчивое повышение активности симпатических нервов [29], вследствие этого – изменения вариабельности сердечного ритма, снижение парасимпатической активности, хотя и не во всех случаях [30]. В вопросе направления вектора изменений артериального давления при ИГ отсутствует единодушное мнение, что может быть обусловлено как использованием различных протоколов процедуры, так и активацией различных физиологических звеньев регуляции гемодинамики [31].

При многократном гипоксическом воздействии механизмы адаптации проявляются повышением сопротивляемости организма к различным неблагоприятным факторам, стимуляцией иммунитета, нормализацией обмена веществ в органах и тканях, мобилизацией антистрессовых механизмов регуляции эндокринной и центральной нервной систем [21]. Так, в течение курса гипокситерапии формируется долгосрочная адаптация (тренировка) органов-мишеней путем перехода на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза (внутриклеточных процессов биологического окисления и производства макроэргических соединений) [16].

Индуцируемые гипоксией изменения регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ и ИБС

Следует различать физиологические механизмы адаптации здорового человека, оказавшегося в условиях гипоксии, и компенсаторные реакции на гипоксию пациента с кардиоваскулярной патологией, когда имеет место дисфункция одного или нескольких элементов доминирующей функциональной системы. Гипоксия может как способствовать патогенезу различных заболеваний сосудистой стенки [32], так и оказывать лечебно-профилактическое действие (ишемическое кондиционирование). Кроме того, при анализе механизмов адаптивного действия гипокситерапии следует учитывать эффекты лекарственных средств, назначаемых всем больным ИБС: антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и гиполипидемические (в первую очередь статины) препараты, а также средства, назначаемые по показаниям (β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). Применение перечисленных групп препаратов у больных ИБС модулирует вазопротекцию, кардиопротекцию, противоатеросклеротические и антитромботические защитные реакции [33].

Дисфункция хеморецепторов КТ была отмечена при многих заболеваниях, например при гипертонической болезни, сердечной недостаточности, апноэ во сне и брадиаритмии [22]. Кроме того, повышенная активность барорецепторов у пациентов с гипертонической болезнью ослабляет рефлекс с хеморецепторов.

Следует учесть, что при гипертензии и сердечной недостаточности артериальные и сердечно-легочные барорефлексы нарушаются, тогда как симпато-возбуждающие рефлексы, вызванные активацией артериальных хеморецепторов, симпатических афферентов сердца, хемочувствительных почечных афферентов, часто преувеличены. Причиной повышенной тонической активности перечисленных сенсорных аппаратов при патологических состояниях является их сенсибилизация. В настоящее время имеются существенные пробелы в понимании механизмов, лежащих в основе сенсибилизации и тонической активности симпато-возбуждающих сенсорных нейронов, а также в знаниях структуры нейронных цепей, реализующих взаимодействия с положительной обратной связью между сенсорными нервами, иннервирующими КТ, сердцем и почками [34].

Имеется множество доказательств, что именно хроническая перемежающаяся гипоксия является основным механизмом патогенеза АГ у больных синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). В связи с этим парадоксальным кажется феномен снижения артериального давления у лиц с СОАС при многократном ежедневном воздействии экспериментально индуцированной легкой прерывистой гипоксии [35]. Сходный гипотензивный эффект легких форм перемежающейся гипоксии у лиц с АГ наблюдали T.V. Serebrovskaya и L. Xi [36].

Феномен двойственной природы ИГ имеет место и у больных ИБС: с одной стороны, хрониче-

ская ИБС является важным патологическим признаком СОАС, оказывающим атерогенное действие путем сложных и взаимодействующих механизмов, с другой стороны, экзогенная ИГ, не связанная с СОАС, оказывает благотворное или вредное воздействие на организм в зависимости от степени, продолжительности и цикличности гипоксии.

Существует мнение, согласно которому одной из причин разнонаправленных изменений артериального давления при СОАС и ИГ видится различие временного паттерна программ гипоксического воздействия: при моделировании СОАС применяют короткие (30–60 с), достаточно интенсивные (концентрация O_2 < 8%) и многократные (30–120 сеансов/ч в течение 8–12 ч/день) периоды гипоксии. Напротив, в протекторных программах ИГ используется ограниченное количество (5–10 в день) более коротких (4–10 мин) сеансов умеренной интенсивности гипоксии (концентрация O_2 10–12%).

С нашей точки зрения, выявленные различия функциональных эффектов интервальной экзогенной и эндогенной (СОАС) гипоксии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть обусловлены как структурно-метаболическими изменениями элементов системы регуляции кровообращения, так и непосредственным воздействием недостаточного обеспечения кислородом на клетки-мишени стенки кровеносных сосудов, например эндотелиальных и гладкомышечных клеток [37]. Вероятно, эндогенная гипоксия при СОАС приводит к формированию патологического нейрогуморального статуса у больных АГ и ИБС, а применение на этом фоне интервальной экзогенной гипоксии запускает срочные адаптивные/компенсаторные нейрогенные реакции с формированием структурного следа. Не исключены и модуляция эфферентного звена гуморальной регуляции – клеток-мишеней сосудистой стенки путем пластичности рецепторного аппарата (изменение сенситивности, интернализация рецепторов), реконструкция внутриклеточных сигнальных систем и др.

Появляющиеся новые научные данные свидетельствуют о том, что в основе изменений клеточных функций в ответ на гипоксические воздействия (независимо от их природы) лежат изменения транскрипции, вызванные факторами, индуцируемыми гипоксией (HIFs), и они являются важным молекулярным механизмом гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы и гипертензии [38]. Следует признать, что у больных АГ и ИБС нарушения кровообращения, эндотелий-зависимой вазомоторики и проницаемости возникают на фоне эндогенной гипоксии, обусловленной СОАС, при которой повышена экспрессия как HIF-1, так и HIF-2. Напротив, экзогенная перемежающаяся гипоксия приводит к дифференцированной регуляции HIF-1α и HIF-2α, причем изменяет экспрессию субъединицы HIF-α во всех трех основных компонентах артериального хемосенсорного рефлекса, включая КТ (афферентное звено), ядро одиночного (солитарного) тракта и рострально-вентролатеральный продолговатый мозг (центральное звено), мозговое вещество надпочечников (эффекторное звено симпатической нервной системы).

Нарушения кровообращения в органах-мишенях могут быть обусловлены не только системными (эндотелий-независимыми), но и локальными эндотелий-зависимыми факторами. Экспрессия в эндотелиальных клетках HIF, ядерного фактора каппа-B (NF- к B) и Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) вызывает воспалительные изменения в стенке кровеносных сосудов. Гипоксическая среда ингибирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижая уровни оксида азота, вызывает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, индуцирует активацию продуктов перекисного окисления (малоновый диальдегид и активные формы кислорода), избыточное количество которых может способствовать продукции молекул клеточной адгезии сосудов (VCAM), активации лейкоцитов и системному воспалению, что приводит к вазоконстрикции, дисфункции и нарушению проницаемости эндотелия сосудов и прогрессированию кардиоваскулярной патологии.

Механизмы вазо- и кардиопротекции при ишемическом кондиционировании

Ввиду выявленных многоуровневых нарушений функциональной системы регуляции кровообращения Y. Li и соавт. [39] высказали предположение о том, что механизмы ишемического кондиционирования могут базироваться на защитных клеточных путях, таких как подавление окислительного стресса, аутофагии или апоптоза эндотелиальных клеток и хронической воспалительной реакции в стенке кровеносных сосудов.

В работах О.С. Глазачева и С.Ю. Крыжановской [14], T.V. Serebrovskaya и L. Xi [36] показано, что кратковременное воздействие интервальной гипоксии легкой степени (интервальной нормобарической гипокситерапии) приводит к формированию адаптационных реакций, что ассоциируется с улучшением циркадного ритма артериального давления, поток-зависимой вазодилатации, снижением инсулинорезистентности, уменьшением жесткости сосудистой стенки, улучшением реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижением уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Тем не менее уровень ишемического кондиционирования и степень гипоксии, которые возможно использовать у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, все еще обсуждаются.

К адаптационным реакциям на молекулярно-кле-

точном уровне относят активацию различных сигнальных путей (кальциевого, инозитолфосфатного) и медиаторных систем (холин-, аденозин-, глутаматергической), а также индукцию биосинтеза и накопление ряда специфических транскрипционных факторов [16]. На основе результатов современных исследований [40] сформировалось мнение, согласно которому интервальная гипоксия может сопровождаться значительным повышением в клетках-мишенях уровня HIF1α, фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина и оксид азота, которые приводят к экспрессии генов, активации антиоксидантных ферментов, что способствует уменьшению оксидативного стресса, воспаления, ангиогенеза и улучшению эндотелиальной функции. В этом контексте эндотелий может играть решающую роль в вазопротекции. Нивелирование повышенного окислительного стресса обусловлено смещением секреторной активности эндотелия в сторону сосудорасширяющих, антипролиферативных и антитромботических медиаторов (оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор EDH) [21].

В ряде сообщений были представлены доказательства роли напряжения сдвига и состояния гликокаликса в эндотелиальной модуляции сосудистого тонуса [41, 42].

Одним из наиболее изученных путей индуцирования проницаемости сосудов при системном воспалении является ось передачи сигналов ангиопоэтина (Ang)-Tie2 (Tie2 – трансмембранная тирозинкиназа, экспрессирующаяся на эндотелии) [43]. После активации Tie2 сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B (PI3K/Akt) приводит к увеличению актина в кортикальном слое цитоплазмы эндотелиальных клеток, что укрепляет цитоскелет, а также ингибирует киназу Src, предотвращая фосфорилирование и интернализацию VE-кадгерина, который играет решающую роль в контроле проницаемости сосудов в ответ на воспалительные стимулы. Модуляция пути ангиопоэтин-Tie2 является одной из стратегий восстановления функции сосудистого барьера при системном воспалении у больных кардиоваскулярной патологией.

Еще одним фактором вазопротекции выступает адреномедуллин, который предотвращает образование стрессовых волокон в межэндотелиальном соединении посредством пути цАМФ – протеинкиназа А, а также является мишенью для медиаторов, ограничивающих проницаемость эндотелия: простациклина (PGI2), простагландина E2 (PGE2) и агонистов β-адренергических рецепторов. Циркулирующий в крови адреномедуллин защищает сосудистый барьер при воспалении, тогда как интерстициальный адреномедуллин приводит к вазодилатации и нарушает функцию сосудистого барьера, что стало очевидным при использовании антител, индуцирующих перенос данного пептидного гормона в кровоток [44].

В механизмы, вызывающие пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов в ответ на гипоксические стимулы, вовлечена HIF-1α-зависимая экспрессия фермента, лимитирующего скорость пентозофосфатного пути, – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), активность которой была повышена в легких крыс с хронической гипоксией [45].

Механизмы кардиопротекции направлены на модуляцию последствий окислительного стресса и воспаления в миокарде посредством регуляции функции митохондрий [46]. Фосфопротеомный анализ выявил дефосфорилирование митохондриальной креатинкиназы в условиях ишемии при сохранении ее фосфорилированного состояния, что повышало жизнеспособность клеток и уровня митохондриального аденозинтрифосфата, позволяло сохранить потенциал митохондриальной мембраны и снизить образование активных форм кислорода.

T. Luo и соавт. [47] впервые продемонстрировали присутствие клаудина-5 в митохондриях кардиомиоцитов и представили убедительные доказательства кардиопротекторной роли клаудина-5 в сохранении митохондриальной динамики и жизнеспособности клеток при стрессе, вызванном гипоксией или ишемией.

Важную роль в кардиозащите играет экто-5'-нуклеотидаза (CD73), фермент «водитель ритма» внеклеточной продукции аденозина. Эффективность экто-5'-нуклеотидазы обеспечивается активацией аденозиновых рецепторов клеточной поверхности (A 1 AR, A 2A AR, A 2B AR, A 3 AR), а агонисты 5'-нуклеотидазы или A 2B AR могут быть использованы в качестве терапии ишемии миокарда [38].

Феномен кардиомиоцитов, направленный на улучшение функции митохондрий, реализуется при действии трийодтиронина. Данный гормон щитовидной железы обеспечивает усиление тканевого дыхания, выработку аденозинтрифосфата, способность удерживать кальций и снижение образования активных форм кислорода в той же степени, что и ишемическое посткондиционирование [48].

Цитопротекторной сигнальной молекулой с мощным антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим действием является эндогенный H2S [49]. H2S также играет решающую роль в электрической связи через щелевые контакты и неравномерное образование ионов K+, при этом АТФ-зависимые калиевые каналы в мембране миокардиоцитов демонстрируют важнейшее значение в ишемическом прекондиционировании. Данный феномен представляет собой защитный механизм миокарда, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии и предохраняет кардиомиоциты от повреждения во время последующих периодов снижения поступления кислорода в сердечную мышечную ткань. Сохранение митохондриальной

функции и ингибирование калиевых каналов, чувствительных к АТФ, присутствующих в саркоплазматических и митохондриальных мембранах, широко изучено, что позволило доказать их кардиопротекторные эффекты при хронической гипоксии.

Результаты исследований J. Shao и соавт. [50] показали, что ингибирование/нокаут АМФ-активируемых протеинкиназ и эндотелиальной синтазы оксида азота снижало аутофагическую активность в группе ишемического посткондиционирования и защищало сердце от гипоксического повреждения.

Таким образом, ишемическое кондиционирование миокарда является мощным эндогенным кардиопротекторным феноменом. Однако большинство клеточных механизмов кардиопротекции, по-видимому, до сих пор не изучены, поскольку кондиционирующие стимулы защиты миокарда связаны с многочисленными изменениями клеточной передачи сигналов, которые также включают глобальный профиль экспрессии кардиальных генов на уровне кодирующей и некодирующей РНК, протеома и метаболома. При ишемическом кондиционировании адаптация к гипоксии проявляется не только кардиопротекторными, но и вазопротекторными эффектами.

Заключение

Адаптация к гипоксии является одним из механизмов выживания организма человека, в том числе сердечно-сосудистой системы. Интервальная гипокситерапия представляет собой многообещающий немедикаментозный метод профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В целом различные протоколы применения гипокситерапии позволяют получать многообещающие результаты, обосновывающие целесообразность ее применения в качестве реабилитационного метода, но существуют значительные пробелы в понимании адаптационных и компенсаторных механизмов со стороны функциональной системы кислородного обеспечения и кровообращения, которые необходимы для разработки наиболее эффективных режимов гипокситерапии у людей. В частности, требуют дальнейшего изучения вегетативная пластичность и сопутствующие сердечно-сосудистые изменения после интервальной гипоксии у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, равно как и взаимодействие системных и локальных факторов реализации долговременной адаптации, их результирующий ответ на хемосенсорный рефлекс и тканевую гипоксию. Дальнейшая оценка соотношения риска и пользы крайне необходима для разработки серии стандартизированных руководств по интервальной гипокситерапии, которые могут облегчить потенциальное клиническое применение данного метода и продемонстрировать его эффективность в профилактической и восстановительной медицине сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

Г.А. Игнатенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

Author Information Form

Ignatenko Grigory A., PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "M. Gorky Donetsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. Терапевтический архив. 2017; 89 (9): 53-59. doi:10.17116/terarkh201789953-59.

2. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. Кардиология. 2019; 59 (3): 53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.

3. Глущенко В.А., Ирклиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4 (1): 56-63.

4. Zhou D., Yang Y., Chen J., Zhou J., He J., Liu D., Zhang A., Yuan B., Jiang Y., Han R., Xia W., Xia Z. Role of ferroptosis in increased vulnerability to myocardial ischemia-reperfusion injury in type 1 diabetic mice and the treatment effects of N-acetylcysteine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2023; 385 (S3): 562. https://doi.org/10.1124/jpet.122.233180.

5. Slone S., Anthony S.R., Green L.C., Nieman M.L, Alam P., Wu X., Roy S., Aube J., Xu L., Lorenz J.N., Owens A.Ph., Kanisicak O., Trante M.. HuR inhibition reduces post-ischemic cardiac remodeling by dampening acute inflammatory gene expression and the innate immune response. bioRxiv. 2023. 023.01.17.524420. doi: 10.1101/2023.01.17.524420.

6. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дощицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

7. German C.A., Baum S.J., Ferdinand K.C., Gulati M., Polonsky T.S., Toth P.P., Shapiro M.D. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. Am J Prev Cardiol. 2022; 12:100432. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100432.

8. Gasecka A., Zimodro J.M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. Platelets. 2023; 34 (1): 2176173. doi: 10.1080/09537104.2023.2176173.

9. Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Барбараш Л.С. Предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020; 13 (1): 41-47. doi:10.17116/kardio20201301141.

10. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Качество жизни у гипертензивных больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24 (2): 185-188.

11. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Немедикаментозная терапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. Профилактическая медицина. 2020; 23 (6): 57-64. doi:10.17116/profmed20202306257.

12. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6). 7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

13. Avtaar S.S.S., Nappi F. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. Biomedicines. 2022; 10 (12): 3010. doi: 10.3390/biomedicines10123010.

14. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически измененной окружающей среде. Вестник международной академии наук (русская секция). 2019; 1: 48-55.

15. Панкова Н.Б. Механизмы срочной и долговременной адаптации. Патогенез. 2020; 18 (3): 77-86. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86.

16. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. Архив патологии. 2021; 83 (2): 52-61. doi:10.17116/patol20218302152.

17. Саютина Е.В., Осадчук М.А., Романов Б.К., Туаева Е.М., Буторова Л.И., Дибирова Г.О., Киреева Н.В., Корженков Н.П. Кардиореабилитация и вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: современный взгляд на проблему. Российский медицинский журнал. 2021; 27 (6): 571–587. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-6 571-587.

18. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53.

19. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 6 (4): 73-80.

20. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. Br J Pharmacol. 2020; 177 (23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.

21. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в акушерстве и гинекологии (краткий обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017: 4. Публикация 7-3. Режим доступа: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-3.pdf (дата обращения: 16.05.2023). doi:10.12737/article_5a16df3aea1bf5.78205373.

22. Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. Physiol Rev. 2021; 101 (3): 1177-1235. doi: 10.1152/physrev.00039.2019.

23. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia. Handb Clin Neurol. 2022; 188: 103-123. doi: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6.

24. Лесова Е.М., Самойлов В.О., Филиппова Е.Б., Савокина О.В. Индивидуальные различия показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 1 (49): 157-163.

25. Dzhalilova D., Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. Biomedicines. 2020; 8 (10): 428. doi:10.3390/biomedicines8100428.

26. Sanotskaya N.V., Matsievskii D.D., Lebedeva M.A. Changes in Hemodynamics and Respiration in Rats with Different Resistance to Acute Hypoxia. Bull. Exp. Biol. Med. 2004; 138: 18-22. doi: 10.1007/BF0269446.

27. Burda R., Burda J., Morochovič R. Ischemic Tolerance-A Way to Reduce the Extent of Ischemia-Reperfusion Damage. Cells. 2023; 12 (6): 884. doi: 10.3390/cells12060884.

28. Fisher J.P., Roche J., Turner R., Walzl A., Roveri G., Gatterer H., Siebenmann C. Hypobaric hypoxia and cardiac baroreflex sensitivity in young women. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022; 323 (5): H1048-H1054. doi: 10.1152/ajpheart.00452.2022.

29. Puri Sh., Panza G., Mateika J.H. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. Exp Neurol. 2021; 341: 113709. doi:10.1016/j.expneurol.2021.113709.

30. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieul S., Flore P., Doutreleau S.,Verges S. Physiological responses to two hypoxic conditioning strategies inhealthy subjects. Front Physiol. 2017; 7: 675. doi: 10.3389/fphys.2016.00675.

31. Ott E.P., Baker S.E., Holbein W.W., Shoemaker J.K., Limberg J.K. Effect of varying chemoreflex stress on sympathetic neural recruitment strategies during apnea. J Neurophysiol. 2019; 122 (4): 1386-1396. doi: 10.1152/jn.00319.2019.

32. Luo Z., Tian M., Yang G., Tan Q., Chen Y., Li G., Zhang Q., Li Y., Li Y., Wan P., Wu J. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7: 218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1.

33. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубрицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. Медико-социальные проблемы семьи. 2021; 26 (4): 49-56.

34. Sprick J.D., Mallet R.T., Przyklenk K., Caroline A. Rickards. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. Exp Physiol. 2019; 104 (3): 278-294. doi: 10.1113/EP087122.

35. Panza G.S., Puri S., Lin H.S., Badr M.S., Mateika J.H. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205 (8): 949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.

36. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp Biol Med (Maywood). 2016; 241: 1708-1723. doi: 10.1177/1535370216657614.

37. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. Нефрология. 2007; 11 (3): 64-69. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69.

38. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишеня М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29.

39. Li Y., Gao Y., Li G. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 967115. doi: 10.3389/fcvm.2022.967115.

40. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K., Prajumwongs P., Saengjan W., Wonnabussapawich P., Manimmanakorn N., Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible

factor-1 alpha in hypertensive patients. Eur J Appl Physiol. 2020; 120 (8): 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.

41. Nemecz M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2016; 18 (12): 87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.

42. Cosgun Z.C., Fels B., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function. Am J Pathol. 2020; 190 (4): 732-741. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.07.021.

43. Hellenthal K.E.M., Brabenec L., Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. Cells. 2022; 11 (12): 1935. doi: 10.3390/cells11121935.

44. Алиева А.М., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Пинчук Т.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Адреномедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы. CardioСоматика. 2022; 13 (1): 64-69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472.

45. Chettimada S., Gupte R., Rawat D., Gebb S.A., McMurtry I.F., Gupte S.A. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015; 308 (3): L287-300. doi: 10.1152/ajplung.00229.2014.

46. Park N., Marquez J., Garcia M.V.F., Shimizu I., Lee S.R., Kim H.K., Han J. Phosphorylation in Novel Mitochondrial Creatine Kinase Tyrosine Residues Render Cardioprotection against Hypoxia/Reoxygenation Injury. J Lipid Atheroscler. 2021; 10 (2): 223-239. doi: 10.12997/jla.2021.10.2.223.

47. Luo T., Liu H., Chen B., Liu H., Abdel-Latif A., Kitakaze M., Wang X., Wu Y., Chou D., Kim J.K. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes. Can J Cardiol. 2021; 37(10): 1593-1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021.

48. Lieder H.R., Braczko F., Gedik N., Stroetges M., Heusch G., Kleinbongard P. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes. Basic Res Cardiol. 2021; 116 (1): 27. doi: 10.1007/s00395-021-00868-6.

49. Predmore B.L., Lefer D.J. Hydrogen sulfide-mediated myocardial pre- and post-conditioning. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011; 4 (1): 83-96. doi: 10.1586/ecp.10.56.

50. Shao J., Miao C., Geng Z., Gu M., Wu Y., Li Q. Effect of eNOS on Ischemic Postconditioning-Induced Autophagy against Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. Biomed Res Int. 2019; 2019: 5201014. doi: 10.1155/2019/5201014.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Samorodskaia I.V., Nikulina N.N., Iakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. Terapevticheskii Arkhiv. 2017; 89 (9): 53-59. doi:10.17116/terarkh201789953-59. (In Russian)

2. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. Kardiologiia. 2019; 59 (3): 53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242. (In Russian)

3. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Serdechno-sosudistaya zabolevaemost' – odna iz vazhnejshih problem zdravoohraneniya. Medicine and Health Care Organization. 2019; 4 (1): 56-63. (In Russian)

4. Zhou D., Yang Y., Chen J., Zhou J., He J., Liu D., Zhang A., Yuan B., Jiang Y., Han R., Xia W., Xia Z. Role of ferroptosis in increased vulnerability to myocardial ischemia-reperfusion injury in type 1 diabetic mice and the treatment effects of N-acetylcysteine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2023; 385 (S3): 562. https://doi.org/10.1124/jpet.122.233180.

5. Slone S., Anthony S.R., Green L.C., Nieman M.L, Alam P., Wu X., Roy S., Aube J., Xu L., Lorenz J.N., Owens A.Ph., Kanisicak O., Trante M.. HuR inhibition reduces post-ischemic cardiac remodeling by dampening acute inflammatory gene expression and the innate immune response. bioRxiv. 2023. 023.01.17.524420. doi: 10.1101/2023.01.17.524420.

6. Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. (In Russian)

7. German C.A., Baum S.J., Ferdinand K.C., Gulati M., Polonsky T.S., Toth P.P., Shapiro M.D. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. Am J Prev Cardiol. 2022; 12:100432. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100432.

8. Gasecka A., Zimodro J.M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. Platelets. 2023; 34 (1): 2176173. doi: 10.1080/09537104.2023.2176173.

9. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Predictors of unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2020; 13 (1): 41-47. doi:10.17116/kardio20201301141. (In Russian)

10. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Panieva N.Yu. Quality of life in hypertensive patients with hypothyroidism in the background of different therapy. Vestnik of hygiene and epidemiology. 2020; 24 (2): 185-188. (In Russian)

11. Aronov D.M., Bubnova M.G., Drapkina O.M. Non-pharmacological therapy of patients with cardiovascular diseases in cardiac rehabilitation programs. Profilakticheskaya Meditsina. 2020; 23 (6): 57-64. doi:10.17116/profmed20202306257. (In Russian)

12. Bojcov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S., Kobalava ZH.D., Koncevaya A.V., Kuharchuk V.V., Luk'yanov M.M., Maslennikova G.YA., Marcevich S.YU., Metel'skaya V.A., Meshkov A.N., Oganov R.G., Popovich M.V., Sokolova O.YU., Suhareva O.YU., Tkacheva O.N., SHal'nova S.A., SHestakova M.V., YUfereva YU.M., YAvelov I.S. Nacional'nye rekomendacii «Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017». Metodicheskie rekomendacii. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2018;23(6).7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.(In Russian)

13. Avtaar S.S.S., Nappi F. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. Biomedicines. 2022; 10 (12): 3010. doi: 10.3390/biomedicines10123010.

14. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Yu. Adaptive Medicine: Human Psychophysiological Adaptation Strategy to a Critically Altered Environment. Herald of the International Academy of Science. Russian Section. 2019; 1: 48-55. (In Russian)

15. Pankova N.B. Mechanisms of short-term and long-term adaptation. Patogenez [Pathogenesis]. 2020; 18 (3): 77-86. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86. (In Russian)

16. Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. Arkhiv Patologii. 2021; 83 (2): 52-61. doi:10.17116/patol20218302152. (In Russian)

17. Sayutina E.V., Osadchuk M.A., Romanov B.K., Tuaeva E.M., Butorova L.I., Dibirova G.O., Kireeva N.V., Korzhenkov N.P. Cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute myocardial infarction: a modern view on the problem. Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal). 2021; 27 (6): 571-587. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-6 571-587. (In Russian)

18. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2022; 67 (6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53. (In Russian)

19. Ignatenko G.A., DenisovaE.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyj metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheiya komorbidnoj patologii. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2021; 6 (4): 73-80. (In Russian)

20. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by

ischaemic conditioning protocols. Br J Pharmacol. 2020; 177 (23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.

21. Tsyganova T.N., Kulchitskaya D.B. Effectiveness of interval hypoxic training in obstetrics and gynecology (brief literature report). Journal of new medical technologies, eEdition. 2017: 4. Publikaciya 7-3. Available at: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-3.pdf (accessed 16.05.2023) doi:10.12737/article_5a16df3aea1bf5.78205373. (In Russian)

22. Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. Physiol Rev. 2021; 101 (3): 1177-1235. doi: 10.1152/physrev.00039.2019.

23. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia. Handb Clin Neurol. 2022; 188: 103-123. doi: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6.

24. Lesova E.M., Samoilov V.O., Filippova E.B., Savokina O.V. Individual differences of hemodynamics in terms of hypoxia and orthostatic stress. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2015; 1 (49): 157-163. (In Russian)

25. Dzhalilova D., Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. Biomedicines. 2020; 8 (10): 428. doi:10.3390/biomedicines8100428.

26. Sanotskaya N.V., Matsievskii D.D., Lebedeva M.A. Changes in Hemodynamics and Respiration in Rats with Different Resistance to Acute Hypoxia. Bull. Exp. Biol. Med. 2004; 138: 18-22. doi: 10.1007/BF0269446.

27. Burda R., Burda J., Morochovič R. Ischemic Tolerance-A Way to Reduce the Extent of Ischemia-Reperfusion Damage. Cells. 2023; 12 (6): 884. doi: 10.3390/cells12060884.

28. Fisher J.P., Roche J., Turner R., Walzl A., Roveri G., Gatterer H., Siebenmann C. Hypobaric hypoxia and cardiac baroreflex sensitivity in young women. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2022; 323 (5): H1048-H1054. doi: 10.1152/ajpheart.00452.2022.

29. Puri Sh., Panza G., Mateika J.H. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. Exp Neurol. 2021; 341: 113709. doi:10.1016/j.expneurol.2021.113709.

30. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieul S., Flore P., Doutreleau S.,Verges S. Physiological responses to two hypoxic conditioning strategies inhealthy subjects. Front Physiol. 2017; 7: 675. doi: 10.3389/fphys.2016.00675.

31. Ott E.P., Baker S.E., Holbein W.W., Shoemaker J.K., Limberg J.K. Effect of varying chemoreflex stress on sympathetic neural recruitment strategies during apnea. J Neurophysiol. 2019; 122 (4): 1386-1396. doi: 10.1152/jn.00319.2019.

32. Luo Z., Tian M., Yang G., Tan Q., Chen Y., Li G., Zhang Q., Li Y., Li Y., Wan P., Wu J. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022; 7: 218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1.

33. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritskiy R.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.L. Influence of different therapy modes on the manifestation of arythmic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. Medical and Social Problems of Family. 2021; 26 (4): 49-56. (In Russian)

34. Sprick J.D., Mallet R.T., Przyklenk K., Caroline A. Rickards. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. Exp Physiol. 2019; 104 (3): 278-294. doi: 10.1113/EP087122.

35. Panza G.S., Puri S., Lin H.S., Badr M.S., Mateika J.H. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2022; 205 (8): 949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.

36. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp Biol Med (Maywood). 2016; 241: 1708-1723. doi: 10.1177/1535370216657614.

37. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antihypertensive effectiveness of interval normobaric hypoxytherapy in patients with chronic glomerulonephritis and angina pectoris. Nephrology (Saint-Petersburg). 2007; 11 (3): 64-69. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69. (In Russian)

38. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu [Molecular and cellular mechanisms of hypoxic response]. Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29. (in Russian)

39. Li Y., Gao Y., Li G. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 967115. doi: 10.3389/fcvm.2022.967115.

40. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K., Prajumwongs P., Saengjan W., Wonnabussapawich P., Manimmanakorn N., Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. Eur J Appl Physiol. 2020; 120 (8): 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.

41. Nemecz M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2016; 18 (12): 87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.

42. Cosgun Z.C., Fels B., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function. Am J Pathol. 2020; 190 (4): 732-741. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.07.021.

43. Hellenthal K.E.M., Brabenec L., Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. Cells. 2022; 11 (12): 1935. doi: 10.3390/cells11121935.

44. Alieva A.M., Teplova N.V., Voronkova K.V., Pinchuk T.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M., Rahaev A.M., Nikitin I.G. Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature. Cardiosomatics. 2022; 13 (1): 64–69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472. (In Russian)

45. Chettimada S., Gupte R., Rawat D., Gebb S.A., McMurtry I.F., Gupte S.A. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015; 308 (3): L287-300. doi: 10.1152/ajplung.00229.2014.

46. Park N., Marquez J., Garcia M.V.F., Shimizu I., Lee S.R., Kim H.K., Han J. Phosphorylation in Novel Mitochondrial Creatine Kinase Tyrosine Residues Render Cardioprotection against Hypoxia/Reoxygenation Injury. J Lipid Atheroscler. 2021; 10 (2): 223-239. doi: 10.12997/jla.2021.10.2.223.

47. Luo T., Liu H., Chen B., Liu H., Abdel-Latif A., Kitakaze M., Wang X., Wu Y., Chou D., Kim J.K. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes. Can J Cardiol. 2021; 37(10): 1593-1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021.

48. Lieder H.R., Braczko F., Gedik N., Stroetges M., Heusch G., Kleinbongard P. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes. Basic Res Cardiol. 2021; 116 (1): 27. doi: 10.1007/s00395-021-00868-6.

49. Predmore B.L., Lefer D.J. Hydrogen sulfide-mediated myocardial pre- and post-conditioning. Expert Rev Clin Pharmacol. 2011; 4 (1): 83-96. doi: 10.1586/ecp.10.56.

50. Shao J., Miao C., Geng Z., Gu M., Wu Y., Li Q. Effect of eNOS on Ischemic Postconditioning-Induced Autophagy against Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. Biomed Res Int. 2019; 2019: 5201014. doi: 10.1155/2019/5201014.

Для цитирования: *Игнатенко Г.А. Механизмы вазо- и кардиопротекции при гипокситерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108*

To cite: *Ignatenko G.A. Mechanisms of vasoprotection and cardioprotection in hypoxytherapy of arterial hypertension and coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-109-115

СИМУЛЬТАННОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ И ЭЗОФАГЭКТОМИИ ПАЦИЕНТАМ С ОПУХОЛЬЮ ПИЩЕВОДА

Р.Н. Комаров, М.И. Ткачёв, Т.Г. Рогова, А.В. Балуцкая, Ю.И. Карманова, К.И. Габдрафикова, С.О. Кузьмин, Д.В. Хованский

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

Основные положения

• В статье обобщен мировой опыт одномоментного выполнения коронарного шунтирования и эзофагэктомии. Работ, посвященных данной теме, в литературе крайне мало, при этом в клинической практике подобные пациенты встречаются и проведение одного этапа отдельно от другого может быть губительным. Изучение мирового опыта позволит принимать правильное решение в каждом индивидуальном случае.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца остается ведущей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, обусловливая почти 50% летальных случаев. Однако последние данные свидетельствуют о значительном изменении состава пациентов с ишемической болезнью сердца: среди них преобладают лица с сопутствующим диагнозом рака пищевода – заболеванием, при котором новое поколение иммунных и целевых методов лечения значительно увеличило продолжительность жизни больного. При этом до конца не известен алгоритм лечения подобных пациентов. Если сначала выполнить реваскуляризацию миокарда, то удаление опухоли будет отложено. Если же первым этапом провести хирургическое вмешательство на пищеводе, то возрастает количество осложнений, которое, по мнению некоторых авторов, в 30–40 раз выше по сравнению с таковым у пациентов без кардиальных заболеваний. Избежать подобных проблем позволяют симультанные операции. В данной статье обобщен мировой опыт подобных вмешательств.

Ключевые слова Коронарное шунтирование • Рак пищевода • Опухоль • Симультанная операция

Поступила в редакцию: *17.11.2023;* ***поступила после доработки:*** *02.12.2023;* ***принята к печати:*** *30.12.2023*

SIMULTANEOUS CORONARY BYPASS AND ESOPHAGECTOMY IN PATIENTS WITH ESOPHAGEAL TUMOR

R.N. Komarov, M.I. Tkachev, T.G. Rogova, A.V. Balutskaya, Yu.I. Karmanova, K.I. Gabdrafikova, S.O. Kuz'min, D.V. Khovanskiy

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

• The article presents data on international practices regarding simultaneous coronary bypass surgery and esophagectomy. There are very few works devoted to this topic in the literature, whereas such patients can show up unexpectedly but cannot safely undergo multiple procedures. Studying the international practices will allow specialists to make the right decision in each individual case.

Abstract

Coronary heart disease (CHD) remains the leading cause of death from cardiovascular disease, accounting for nearly 50% of deaths. However, recent data show a significant change in the composition of patients with CHD: patients with a concomitant

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*

diagnosis of esophageal cancer, a disease for which a new generation of novel immune and targeted therapies has altered and significantly increased life expectancy, predominate. However, the treatment algorithm for such patients is not fully known. If myocardial revascularization is performed first, radical surgery regarding the tumor will be delayed. If first to perform surgical intervention on the esophagus, then the number of complications increases, which according to some authors is 30–40 times higher than in patients without cardiac disease. One-stage intervention and simultaneous surgery allows to avoid such problems. This article summarizes the world experience of such interventions.

Keywords Coronary bypass • Esophageal cancer • Tumor • Simultaneous surgery

Received: *17.11.2023;* ***received in revised form:*** *02.12.2023;* ***accepted:*** *30.12.2023*

Введение

Рак пищевода представляет собой одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований, при этом общая однолетняя выживаемость составляет 78% [1], а 5-летняя – менее 25% [2]. В России в 2018 г. диагностировано 7 750 новых случаев, из которых на II и IV стадии заболевания пришлось 33,6 и 30,9% случаев соответственно [3]. Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца, до сих пор остаются ведущими причинами смертности во всем мире [4]. Однако при сочетании данных заболеваний до сих пор до конца не разработан алгоритм хирургического лечения. Если сначала выполнить реваскуляризацию миокарда, то радикальное удаление опухоли будет отложено [5]. Если же начать с хирургического вмешательства на пищеводе, то возрастает количество осложнений [6], которое, по мнению некоторых авторов, в 30–40 раз выше в сравнении с таковым у пациентов без кардиальных заболеваний [7]. Избежать подобных проблем позволяют симультанные операции [8].

Стратегия поиска и отбора источников

Для поиска источников литературы использовали базы данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Российский индекс научного цитирования. Анализировали статьи, проиндексированные в указанных базах данных до июня 2023 г. и содержащие релевантные извлекаемые данные об одномоментном выполнении коронарного шунтирования и вмешательства на пищеводе. Исключали: комментарии, тезисы конференций, исследования, в которых представлены неполные или неизвлекаемые данные.

Одномоментная хирургическая коррекция ишемической болезни сердца и рака пищевода: данные мировой литературы

Несмотря на распространенность как первого, так и второго заболевания, информация о сочетанном лечении данных патологий ограничена. Поскольку рак пищевода в два раза чаще встречается в Китае – частота встречаемости составляет 14,7 на 100 000 человек, то преимущественно все статьи будут именно из этого региона [9].

Так, C.Z. Ding и соавт. (Чжэнчжоу, Китай) сообщают о результатах симультанного хирургического лечения 25 пациентов, которым были выполнены резекция пищевода и аортокоронарное шунтирование без использования аппарата искусственного кровообращения из левого торакотомного доступа. Среднее время оперативного вмешательства составило 330,8 ± 83,5 мин. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре – 1,72 и 21,16 дня соответственно. Резекция без макроскопической остаточной опухоли (R0) достигнута у всех больных. Наиболее частыми осложнениями были легочные инфекции (24%), аритмии (24%), плевральный выпот (12%) и несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза (8%). Послеоперационных смертей и инфарктов миокарда в течение 30 дней после операции не определено. Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 88, 40 и 24% соответственно, медиана выживаемости – 43 мес. [10].

B. Liu и коллеги (Шанхай, Китай) приводят сопоставимые результаты сочетанного лечения 22 больных. Первым этапом выполнено коронарное шунтирование (в среднем 2,36 шунта на пациента), вторым – эзофагэктомия: опухоли располагались в средней трети пищевода у 5 больных, в нижней трети пищевода – у 8 пациентов, в пищеводно-желудочном соединении – у 9. У 21 больного операции проведены через левостороннюю торакотомию, у 1 пациента – из левосторонней торакотомии с конверсией в срединную стернотомию, так как его состояние быстро ухудшилось. В послеоперационном периоде пневмония развилась у 4 (18,2%) лиц. В течение наблюдения 3 пациента умерли от метастазов/рецидива рака (через 6, 18, 37 мес.), 1 – от пневмонии (1 мес.). Кумулятивная 5-летняя выживаемость составила 52,9% [11].

Группой авторов во главе с J. Zhao (Сиань, Ки-

тай) представлены результаты хирургического лечения 6 пациентов, которым одномоментно было выполнено удаление пищевода и коронарное шунтирование на работающем сердце. У 4 больных доступ был осуществлен через левостороннюю торакотомию, у 2 – через срединную стернотомию с верхнесрединной лапаротомией. У всех пациентов отмечено благоприятное течение, однако в 1 случае наблюдалась негерметичность кишечного анастомоза, в 3 – сердечная аритмия. В момент пребывания в стационаре летальных случаев не зарегистрировано. Период наблюдения составил 34,5 ± 7,8 мес. (диапазон от 24 до 46 мес.). Установлен один летальный исход через 36 мес. в результате рецидива опухоли [12].

W. Zhang и коллеги (Нанкин, Китай) выполнили сравнительный анализ двух групп пациентов: в первой группе (n = 22) проведено коронарное шунтирование на работающем сердце с последующей эзофагэктомией, во второй группе (n = 44) – изолированная эзофагэктомия. Данное исследование было направлено на анализ безопасности симультанных вмешательств у пациентов пожилого возраста. Период наблюдения составил от 1 до 6 лет. Несмотря на то что в обеих группах наблюдались летальные случаи преимущественно из-за рецидива рака, ни у одного из пациентов не зарегистрировано осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. По результатам анализа исследуемые параметры, помимо времени оперативного вмешательства и кровопотери, не отличались, а упомянутые ранее объясняются объемом проведенного лечения. Пятилетняя выживаемость в группе комбинированного вмешательства составила 52,2%, в группе изолированного – 43,8%, что не является достоверно значимой разницей. Данное исследование позволяет подтвердить, что симультанные вмешательства, несмотря на кажущийся риск, являются прогностически оптимальным методом лечения при наличии у пациента опухолевого заболевания пищевода и ишемической болезни сердца [13].

Следует упомянуть, что в странах с низкой частотой встречаемости рака пищевода отмечены лишь единичные сообщения о подобном методе лечения. Так, первое упоминание одномоментной операции на сердце и пищеводе, проведенной в Англии, представлено в статье 1993 г., написанной N.P. Briffa и R. Norton [14]. Следующий опыт симультанной операции у 69-летнего пациента описан английскими авторами (J.M. Jones и др.) уже в 1999 г. [15].

В русскоязычной медицинской литературе представлена лишь одна статья (В.В. Жарков и соавт., Минск, Беларусь), в которой изложен опыт симультанного хирургического лечения 16 больных с опухолью пищевода и желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца либо клапанная патология). Одномоментные вмешательства в 14 случаях проведены в условиях искусственного кровообращения. Аортокоронарное шунтирование выполнено 14 больным, дополнительное маммарокоронарное шунтирование – 8, пластика левого желудочка – 4, протезирование аортального клапана – 3, митрального клапана – 1, пластика митрального клапана проведена 3 пациентам, трикуспидального – также 3 больным. В данной группе не наблюдались летальные исходы в раннем госпитальном периоде. Минимальная продолжительность жизни после операции составила 4 мес., максимальная – 109 мес. Однолетняя выживаемость составила 80,4%, трехлетняя – 55,1%, пятилетняя – 41,3% [16].

В представленном нами обзоре рассмотрен опыт зарубежных коллег, которые оценивали безопасность и целесообразность радикальной эзофагэктомии в сочетании с коронарным шунтированием (преимущественно без искусственного кровообращения) (*таблица*). Из-за увеличения продолжительности жизни и улучшения методов диагностики заболеваемость онкологическими заболеваниями пищевода и распространенность ишемической болезни сердца будут только прогрессировать. Предварительная реваскуляризация миокарда позволяет снизить количество осложнений и летальность при выполнении некардиохирургических вмешательств высокого риска, к которым относятся операции на пищеводе. Чрескожное коронарное вмешательство подразумевает обязательный прием антикоагулянтных препаратов (от 1 до 12 мес., в зависимости от стента), что может увеличить риск геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде, выполнение же стентирования откладывает хирургическое лечение онкологического заболевания на 3 мес. Некоторые исследователи сообщают, что коронарное шунтирование является более предпочтительным методом при выполнении операций на легких, желудке либо при раке почки. Однако использование аппарата искусственного кровообращения может способствовать распространению опухолевых клеток. Коронарное шунтирование без аппарата искусственного кровообращения (off-pump) позволяет снизить системную гепаринизацию организма, вероятность проявления коагулопатии, распространения опухоли и проявления иммуносупрессии. Описанный доступ – левосторонняя торакотомия – оптимален как для реваскуляризации, поскольку обеспечивает визуализацию боковой и нижней стенок сердца, так и для операции на пищеводе, поскольку позволяет четко визуализировать среднюю и нижнюю треть пищевода. «Золотым стандартом» при реваскуляризации миокарда принято считать применение левой внутренней грудной артерии, особенно при реваскуляризации бассейна передней межжелу-

дочковой артерии, однако нередко выделить ее из данного доступа может быть затруднительно. В данном случае стоит рассмотреть использование венозных графтов, несмотря на их более короткий срок службы. В этой связи стоит учитывать степень злокачественности онкологического процесса, степень поражения коронарного русла и ожидаемую продолжительность жизни.

Несмотря на удовлетворительные результаты, необходим тщательный подбор пациентов для симультанного вмешательства с оценкой следующих критериев: 1) степень распространения опухоли и возможность выполнения радикальной резекции (отсутствие отдаленных метастазов); 2) наличие фракции выброса ниже 45% и/или сердечной недостаточности, а также избыточной массы тела; 3) отсутствие предшествующих операций на органах грудной полости.

К сожалению, в России нет опубликованных данных о частоте встречаемости рака пищевода у пациентов кардиохирургического профиля, однако, по нашему опыту (Сеченовский Университет), около 1,3% больных имеют сочетанный характер поражения. На сегодняшний день организовано наблюдение за пациентами для оценки выполнения симультанного вмешательства в среднеотдаленном периоде.

Заключение

Опираясь на немногочисленные исследования и опыт иностранных хирургов (преимущественно из Китая), можно предполагать, что одновременные эзофагэктомия и коронарное шунтирование без искусственного кровообращения могут быть безопасной и эффективной процедурой для пациентов с раком пищевода и ишемической болезнью сердца, что может обеспечить удовлетворительную выживаемость. Однако необходимо накопить больше опыта для дальнейшего обоснования подобного симультанного вмешательства.

Мировой опыт одномоментного выполнения коронарного шунтирования и эзофагэктомии
International practices regarding one-stage coronary artery bypass grafting and esophagectomy

Хирург, год, публикация / Surgeon, year, reference	Количество наблюдений, человек / Number of followed patients, people	Время операции, мин / Operation time, min	Время наблюдения, мес. / Follow-up period, month	Продолжительность пребывания в ОРИТ/стационаре, дней / Length of stay in intensive care/ inpatient unit, days	Выживаемость / Survival rate, %	Осложнения / Complications, %
C.Z. Ding, 2021 [10]	25	330,8 ± 83,5	42,6 ± 3,7 (от 13 до 80 мес.) / (13 to 80 months)	1,72 / 21,16	1-летняя – 88%, 3-летняя – 40%, 5-летняя – 24% / 1-year – 88%, 3-years – 40%, 5-years – 24%	Легочные инфекции (24%), аритмии (24%), плевральный выпот (12%), несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза (8%) / Pulmonary infections (24%), arrhythmias (24%), pleural effusion (12%), esophageal-intestinal anastomosis failure (8%)
W. Zhang, 2018 [13]	22	–	12–60	–	5-летняя –52% / 5-year – 52%	-
B. Liu, 2017 [11]	22	404,73 ± 72,51	1–58	1,31 / 19,59	5-летняя – 53% / 5-year – 53%	Легочные инфекции (18,2%) / Pulmonary infections (18%)
J. Zhao, 2016 [12]	6	–	34,5 ± 7,8 (от 24 до 46 мес.) / (24 to 46 months)	–	1 летальный случай через 36 мес. (рецидив) / 1 fatal case after 36 months (recurrence)	Аритмии (50%), несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза (16%) / Arrhythmias (50%), esophageal-intestinal anastomosis failure (16%)
В.В. Жарков, 2011 [16]	14	383,4 ± 14,6	109	–	1-летняя – 80%, 3-летняя – 55%, 5-летняя – 41% / 1-year – 80%, 3-years – 55%, 5-years – 41%	Посткардиотомный синдром (12,5%), аритмия (6%) / Postcardiotomy syndrome (12.5%), arrhythmia (6%)

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Г. Рогова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Балуцкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.И. Карманова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.И. Габдрафикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.О. Кузьмин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Хованский 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 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** 0000-0002-3904-6415

Ткачёв Максим Игоревич, ассистент 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

Рогова Татьяна Геннадьевна, студент 6-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** 0009-0009-3509-1989

Балуцкая Анастасия Викторовна, студент 6-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** 0000-0003-3179-9364

Карманова Юлия Игоревна, студент 6-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** 0009-0001-9927-0996

Габдрафикова Камила Ильдаровна, студент 6-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** 0009-0005-0560-2910

Кузьмин Сергей Олегович, студент 6-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** 0000-0001-8532-6293

Хованский Дмитрий Владимирович, студент 6-го курса федерального государственного автономного образовательного

Author Information Form

Komarov Roman N., PhD, Professor, Head of the 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** 0000-0002-3904-6415

Tkachev Maxim I., Assistant Professor at the 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

Rogova Tatyana G., 6th 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** 0009-0009-3509-1989

Balutskaya Anastasia V., 6th 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** 0000-0003-3179-9364

Karmanova Yulia I., 6th 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** 0009-0001-9927-0996

Gabdrafikova Kamila I., 6th 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** 0009-0005-0560-2910

Kuz`min Sergey O., 6th 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** 0000-0001-8532-6293

Khovanskiy Dmitry V., 6th year student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education

учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3254-5884

"I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3254-5884

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

ХДВ – получение и анализ данных исследования, написание 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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R.M, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1

2. Arnal MJD. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015;21(26):7933. doi:10.3748/wjg.v21.i26.7933

3. Усачева Е.В., Друк И.В., Надей Е.В., Усачев Н.А. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике заболеваний желудочнокишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;(3):61-68. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-61-68

4. Murray C.JL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-2026. doi:10.1038/s41591-022-01990-1

5. Howard-Alpe G.M., De Bono J., Hudsmith L., Orr W.P., Foex P., Sear J.W. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2007;98(5):560-574. doi:10.1093/bja/aem089

6. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members.2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282

7. Сигуа Б.В., Кочанов И.Н., Болдуева С.А., Латария Э.Л., Гуржий Д.В., Тростянецкая Н.А., Захаров Е.А., Беляева А.В., Третьякова Н.С., Ефимов А.Л., Емельянова М.С., Земляной В.П. Сочетанное хирургическое лечение онкологического больного с сопутствующим острым коронарным синдромом при опухолевом поражении культи желудка в условиях многопрофильной клиники. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022;14(3):79-85. doi:10.17816/mechnikov109061

8. Tourmousoglou C.E., Apostolakis E., Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy?: Table 1: Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19(4):673-681. doi:10.1093/icvts/ivu218

9. Chen W., Zheng R., Zuo T., Zeng H., Zhang S., He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu. 2016;28(1):1-11. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08

10. Ding C.Z., Wang G.L., Wang H.T., Wang W.G., Wang L., Wang P.F., Zhu R.J., Liu X., Wang J.H., Wang J., Zhao S. Esophagectomy combined with off-pump coronary artery bypass grafting through left posterolateral incision is safe and feasible for esophageal cancer associated with coronary artery disease. Dis Esophagus. 2021;34(10):doaa123. doi:10.1093/dote/doaa123

11. Liu B., Gu C., Wang Y., Wang X., Ge W., Shan L., Wei Y., Xu X., Zhang Y. Feasibility and efficacy of simultaneous

off-pump coronary artery bypass grafting and esophagectomy in elderly patients. Oncotarget. 2017;8(28):46498-46505. doi:10.18632/oncotarget.14824

12. Zhao J., Han Y., Lei J., Zhou Y., Lu Q., Tian F., Yang E., Wang X., Li X. Simultaneous esophagectomy and off-pump coronary artery bypass grafting: a practicable approach with good survival: Simultaneous esophagectomy and off-pump CABG. Dis Esophagus.2017;30(1):1-5. doi: 10.1111/dote.12465.

13. Zhang W., Liu B., Zhou Y., Wang F., Gu C., Wang Q., Wang X., Zhang Y. Combined surgical treatment of esophageal cancer and coronary heart diseases in elderly patients. World J Surg Oncol. 2018;16(1):213. doi:10.1186/s12957-018-1512-5

14. Briffa N., Norton R. Simultaneous oesophagectomy and CABG for cancer and ischaemic heart disease. Eur J Cardiothorac Surg.1993;7(10):557-558.doi:10.1016/1010-7940(93)90058-j

15. Jones J.M., Melua A.A., Anikin V., Campalani G. Simultaneous transhiatal esophagectomy and coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Dis Esophagus. 1999;12(4):312-313. doi:10.1046/j.1442-2050.1999.00053.x

16. Жарков В.В., Островский Ю.П., Малькевич В.Т., Андрущук В.В. Симультанное хирургическое лечение больных раком пищевода и желудка с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Казанский медицинский журнал. 2011;92(6): 834-838.

REFERENCES

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber R.M, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet. 2016;388(10053):1459-1544. doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1

2. Arnal MJD. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol. 2015;21(26):7933. doi:10.3748/wjg.v21.i26.7933

3. Usacheva E. V., Druk I. V., Nadej E. V., Usachev N. A. Videokapsul'naja jendoskopija v diagnostike zabolevanij zheludochnokishechnogo trakta. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2023;211(3): 61–68. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-61-68 [In Russian]

4. Murray C.JL. The Global Burden of Disease Study at 30 years. Nat Med. 2022;28(10):2019-2026. doi:10.1038/s41591-022-01990-1

5. Howard-Alpe G.M., De Bono J., Hudsmith L., Orr W.P., Foex P., Sear J.W. Coronary artery stents and non-cardiac surgery. Br J Anaesth. 2007;98(5):560-574. doi:10.1093/bja/aem089

6. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members.2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-2431. doi:10.1093/eurheartj/ehu282

7. Sigua BV, Kochanov IN, Boldueva SA, Latariya E.L., Gurzhiy D.V., Trostyanetskaya N.A., Zakharov E.A., Belyeva A.V., Tretyakova N.S., Efimov A.L., Emilyanova M.S., Zemlyanoy V.P. Combined surgical treatment of oncological patient with concomitant acute coronary syndrome with tumor lesions of the gastric stump in a multidisciplinary clinic. Her North-West State Med Univ Named II Mechnikov. 2022;14(3):79-85. doi:10.17816/mechnikov109061 (In Russian)

8. Tourmousoglou C.E., Apostolakis E., Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy?: Table 1: Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19(4):673-681. doi:10.1093/icvts/ivu218

9. Chen W., Zheng R., Zuo T., Zeng H., Zhang S., He J. National cancer incidence and mortality in China, 2012. Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu. 2016;28(1):1-11. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.08

10. Ding C.Z., Wang G.L., Wang H.T., Wang W.G., Wang L., Wang P.F., Zhu R.J., Liu X., Wang J.H., Wang J., Zhao S. Esophagectomy combined with off-pump coronary artery bypass grafting through left posterolateral incision is safe and feasible for esophageal cancer associated with coronary artery disease. Dis Esophagus. 2021;34(10):doaa123. doi:10.1093/dote/doaa123

11. Liu B., Gu C., Wang Y., Wang X., Ge W., Shan L., Wei Y., Xu X., Zhang Y. Feasibility and efficacy of simultaneous off-pump coronary artery bypass grafting and esophagectomy in elderly patients. Oncotarget. 2017;8(28):46498-46505. doi:10.18632/oncotarget.14824

12. Zhao J., Han Y., Lei J., Zhou Y., Lu Q., Tian F., Yang E., Wang X., Li X. Simultaneous esophagectomy and off-pump coronary artery bypass grafting: a practicable approach with good survival: Simultaneous esophagectomy and off-pump CABG. Dis Esophagus.2017;30(1):1-5. doi: 10.1111/dote.12465.

13. Zhang W., Liu B., Zhou Y., Wang F., Gu C., Wang Q., Wang X., Zhang Y. Combined surgical treatment of esophageal cancer and coronary heart diseases in elderly patients. World J Surg Oncol. 2018;16(1):213. doi:10.1186/s12957-018-1512-5

14. Briffa N., Norton R. Simultaneous oesophagectomy and CABG for cancer and ischaemic heart disease. Eur J Cardiothorac Surg.1993;7(10):557-558.doi:10.1016/1010-7940(93)90058-j

15. Jones J.M., Melua A.A., Anikin V., Campalani G. Simultaneous transhiatal esophagectomy and coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Dis Esophagus. 1999;12(4):312-313. doi:10.1046/j.1442-2050.1999.00053.x

16. Zharkov V.V., Ostrovskiy Ju.P., Malkevich V.T., Andruschuk V.V. Simul'tannoe hirurgicheskoe lechenie bol'nyh rakom pishhevoda i zheludka s konkurirujushhimi serdechno-sosudistymi zabolevanijami. Kazanskij medicinskij zhurnal.2011;92(b): 834-838. (In Russian)

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Ткачёв М.И., Рогова Т.Г., Балуцкая А.В., Карманова Ю.И., Габдрафикова К.И., Кузьмин С.О., Хованский Д.В. Симультанное выполнение коронарного шунтирования и эзофагэктомии пациентам с опухолью пищевода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 109-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-109-115*

To cite: *Komarov R.N., Tkachev M.I., Rogova T.G., Balutskaya A.V., Karmanova Yu.I., Gabdrafikova K.I., Kuz'min S.O., Khovanskiy D.V. Simultaneous coronary bypass and esophagectomy in patients with esophageal tumor. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 109-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-109-115*

УДК 616.125.2
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-116-121

ТОРАКОСКОПИЧЕСКАЯ АМПУТАЦИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ОККЛЮЗИИ

З.З. Халимов[1], С.Е. Мамчур[1], И.Н. Мамчур[1], Н.С. Бохан[1], К.А. Козырин[2], А.В. Иванова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] 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

• Данный клинический случай интересен тем, что торакоскопический подход позволяет эффективно выполнить хирургическую ампутацию ушка левого предсердия (УЛП) у пациента с фибрилляцией предсердий и высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED при отсутствии возможности эндоваскулярного доступа. Торакоскопическая ампутация УЛП может быть проведена в том числе в случаях, когда эндоваскулярный подход невозможен в связи с окклюзией нижней полой вены или тромбозом УЛП. Применяя метод торакоскопической ампутации УЛП, необходимо внимательно относиться к состоянию культи ампутированного УЛП и отменять антикоагулянты только в том случае, когда культя не является эмбологенной.

Резюме

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма, которое можно консервативно лечить с помощью антиаритмической терапии, а для профилактики тромбоэмболических осложнений использовать антикоагулянты. Однако длительный прием антикоагулянтов сопровождается риском развития кровотечений. Альтернативой для профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений может быть имплантация окклюдера в ушко левого предсердия (УЛП). В статье представлен первый клинический случай торакоскопической ампутации УЛП после неуспешной эндоваскулярной имплантации в него окклюдера у пациента с окклюзией нижней полой вены.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Окклюдер ушка левого предсердия • Окклюзия нижней полой вены

Поступила в редакцию: *24.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *12.11.2023;* ***принята к печати:*** *22.12.2023*

THORACOSCOPIC LEFT ATRIAL APPENDAGE AMPUTATION CAN BE AN ALTERNATIVE TO ENDOVASCULAR OCCLUSION

Z.Z. Khalimov[1], S.E. Mamchur[1], I.N. Mamchur[1], N.S. Bokhan[1], K.A. Kozyrin[2], A.V. Ivanova[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093

Highlights

• We present a clinical case of a patient with atrial fibrillation and a high bleeding risk according to HAS-BLED bleeding risk score who underwent thoracoscopic left atrial appendage (LAA) occluder implantation due to lack of endovascular access. Thoracoscopic amputation of LAA also can be performed in cases where an endovascular access cannot be achieved due to occlusion of the inferior vena cava or thrombosis of LAA. However, it is necessary to monitor the condition of the stump when conducting thoracoscopic amputation of LAA, and stop anticoagulation therapy only in case of non-embologenic stump.

Abstract

Atrial fibrillation is the most common rhythm disorder that can be conservatively treated using antiarrhythmic therapy, and anticoagulants can be used to prevent

Для корреспонденции: *Закир Захирович Халимов, khalimovzakir@yandex.ru; адрес: бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Zakir Z. Khalimov, khalimovzakir@yandex.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

thromboembolic complications. However, prolonged use of anticoagulants is complicated by the risk of bleeding. Left atrial appendage (LAA) occluder implantation is an alternative way of preventing of thromboembolic and hemorrhagic complications. The article presents a clinical case of thoracoscopic LAA amputation after unsuccessful endovascular LAA occluder implantation in the patient with the inferior vena cava occlusion.

Keywords Atrial fibrillation • Left atrial appendage occlude • Inferior vena cava occlusion

Received: *24.10.2023;* ***received in revised form:*** *12.11.2023;* ***accepted:*** *22.12.2023*

Список сокращений

НПВ – нижняя полая вена
УЛП – ушко левого предсердия
ФП – фибрилляция предсердий
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, ассоциирующаяся с повышенным риском смертности от тромбоэмболических осложнений [1, 2]. Более чем в 90% случаев тромбы локализуются в ушке левого предсердия (УЛП), а риск развития ишемического инсульта у пациентов с ФП возрастает в 5 раз [3]. Вне зависимости от того, какая из стратегий – контроль ритма или ЧСС – будет применена в каждом конкретном случае, профилактика тромбоэмболических осложнений с использованием антикоагулянтов – главный компонент терапии [4]. Однако длительный прием антикоагулянтов сопровождается повышением риска развития кровотечений, в том числе геморрагических инсультов [5]. В качестве альтернативного метода профилактики тромбоэмболических и геморрагических осложнений используют эндоваскулярную имплантацию окклюдера в УЛП [6]. К основным показаниям для данной процедуры относятся неэффективность антикоагулянтной терапии или противопоказания для нее, высокий риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтов, кровотечения и повторные инсульты в анамнезе [7].

Однако не у всех пациентов такой подход может быть успешен – как правило из-за анатомических ограничений (недостаточная глубина ушка, повышенная трабекулярность или «дольчатость» и т. п.) или тромбоза ушка [8]. В казуистических случаях имплантировать окклюдер не удается из-за невозможности обеспечения сосудистого доступа, например при окклюзии нижней полой вены (НПВ) [9]. В статье представлен клинический случай торакоскопической ампутации УЛП после неуспешной эндоваскулярной имплантации в него окклюдера у пациента с окклюзией нижней полой вены.

Клинический случай

У пациента *А.* 77 лет в мае 2021 г. при прохождении медицинского осмотра по данным электрокардиографии впервые выявлен ритм ФП неизвестной давности. Больному рекомендовано проведение суточного мониторирования электрокардиографии, по результатам которого установлена нормосистолическая форма ФП. Пациент с 2018 г. страдает гипертонической болезнью III стадии, риск 4. В качестве лекарственной терапии получал бисопролол – 7,5 мг, валсартан – 80 мг 2 раза в день, варфарин – 6,125 мг/сут. В анамнезе на фоне приема варфарина в 2021 г. возник гемартроз правого коленного сустава. При эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены дилатация левого предсердия (переднезадний размер – 55 мм), умеренное снижение сократительной функции левого желудочка (фракция выброса 44% по Simpson), диастолическая дисфункция по гипертрофическому типу, умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс относительной толщины миокарда левого желудочка – 0,45, индекс массы миокарда – 130 г/м^2). Других изменений по данным ЭхоКГ не определено. По результатам консультации аритмолога рекомендовано проведение коронароангиографии. В июле 2021 г. в плановом порядке выполнена коронароангиография, на которой морфологических изменений и окклюзионно-стенотических поражений коронарных артерий не обнаружено. После коронароангиографии и чреспищеводной ЭхоКГ, по данным которой тромбоза камер сердца не установлено, пациент повторно консультирован аритмологом, определена тактика в пользу электроимпульсной терапии. Выполнена трехкратная попытка биполярной/секвенциальной кардиоверсии энергиями 150, 175, 200 Дж, синусовый ритм восстановить не удалось. Ввиду отсутствия симптоматики, выраженной дилатации левого предсердия, неизвестной давности аритмии и невозможности восстановления синусового ритма при помощи кардиоверсии форма аритмии квалифицирована как постоянная.

Определен высокий риск по шкале HAS-BLED (4 балла – артериальная гипертензия, возраст более 65 лет, нестабильное международное нормализированное отношение при приеме варфарина, кровотечение в анамнезе), а также сам пациент настаивал на эндоваскулярной имплантации окклюдера в УЛП. Выполнены замеры УЛП (рис. 1), в результате которых выбрано устройство Watchman с ориентировочным диаметром 24 мм.

Во время эндоваскулярного доступа не удалось провести проводник в правое предсердие, он встречал сопротивление тотчас дистальнее уровня печеночных вен. Проведена нижняя кавография, контрастировано наличие окклюзии НПВ с развитой сетью коллатералей. Катетеризирована левая бедренная вена, через которую также выполнено контрастирование. Выявлено, что левая подвздошная вена впадает в ту же НПВ, что и правая (рис. 2).

Катетеризирована правая внутренняя яремная вена с намерением выполнить ретроградную реканализацию проводником НПВ, однако через нее не удалось провести проводник ниже уровня почечных вен. Катетеры удалены, выполнен гемостаз, наложены асептические повязки.

Учитывая высокий риск по шкале HAS-BLED и настоятельную просьбу пациента минимизировать продолжительность приема антикоагулянтов, выбрана тактика торакоскопической ампутации УЛП, которая и была выполнена в условиях эндотрахеального наркоза с раздельной интубацией в условиях положительного давления в плевральных полостях (инсуфляция CO_2). Доступ осуществлялся в IV, V и VI межреберьях по средне- и заднеподмышечным линиям. Перикард взят на держалки. Установлен сшиватель EndoGIA, лигировано ушко левого предсердия (рис. 3). Перикард ушит. Кровотечения нет. Ушивание торакоскопических отверстий. Плевральная полость активно дренирована с обеих сторон.

За период наблюдения в стационаре гемодинамика стабильная, нарастания явлений сердечной недостаточности не отмечено. По результатам чреспищеводной ЭхоКГ в полостях сердца тромбов не выявлено. Пациенту рекомендовано наблюдение у кардиолога по месту жительства, продолжение приема антикоагулянтов и антиаритмических препаратов.

Спустя 3 мес. выполнена контрольная чреспищеводная ЭхоКГ, по результатам которой тромбоза в области культи УЛП не зарегистрировано (рис. 4).

Пациенту отменены антикоагулянты, назначен клопидогрел в дозе 75 мг и аспирин в дозе 125 мг. Данное сочетание спустя 3 мес. было заменено на монотерапию клопидогрелом.

Обсуждение

В описанном клиническом случае у пациента

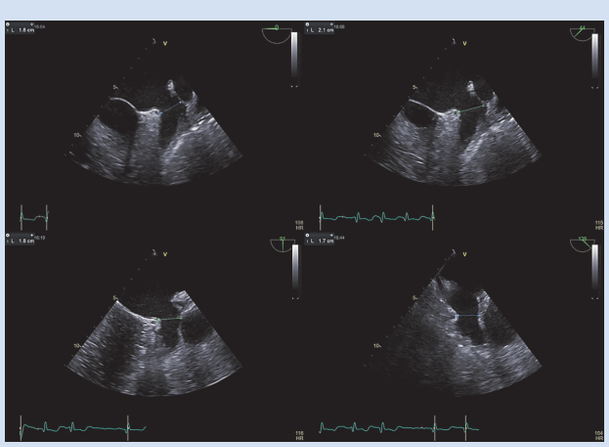


Рисунок 1. Чреспищеводная эхокардиография у пациента *A.* с измерением диаметров основания УЛП в четырех стандартных позициях (0, 45, 90 и 135°). Максимальный диаметр основания УЛП составил 21 мм, что соответствует рекомендуемому диаметру окклюдера Watchman 24 мм

Figure 1. Transesophageal echocardiography in patient *A.* with measurement of LAA base diameters in four standard positions (0°, 45°, 90°, 135°). The maximum base diameter of the LAA was 21 mm, which corresponds to the recommended Watchman occluder diameter of 24 mm

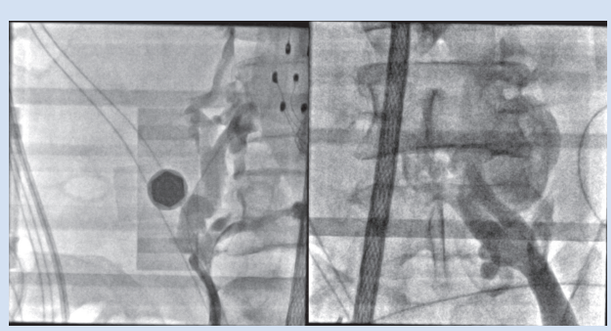


Рисунок 2. Нижняя кавография из правого (слева) и левого (справа) бедренного доступа у пациента *A.*, на которой констатировано наличие окклюзии нижней полой вены тотчас ниже печеночных вен с развитой сетью коллатералей

Figure 2. Inferior cavography from the right (left) and left (right) femoral access in patient *A.*, indicating the presence of occlusion of the inferior vena cava immediately below the hepatic veins with a developed network of collaterals

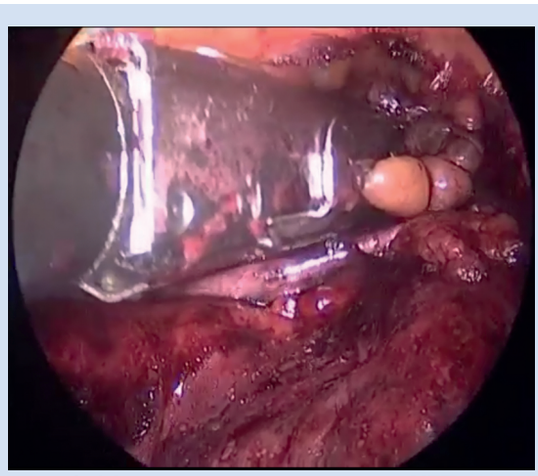


Рисунок 3. Момент ушивания основания УЛП аппаратом EndoGIA

Figure 3. The moment of suturing the base of the LAA with the EndoGIA device

в связи с анатомическими особенностями НПВ не удалось провести успешную эндоваскулярную имплантацию окклюдера в УЛП, которая в свою очередь относится к классу показаний IIB у больных ФП, которые не желают или не могут получать антикоагулянты, в том числе из-за высокого риска кровотечений или ранее состоявшихся кровотечений. В литературе представлен единственный случай окклюзии НПВ, которая стала препятствием для имплантации окклюдера УЛП [10]. Однако авторы описали лишь неуспешную процедуру, не указав, были ли предприняты какие-то альтернативные подходы к окклюзии УЛП.

Данный клинический случай интересен с двух точек зрения. Во-первых, торакоскопический подход позволяет эффективно выполнить процедуру хирургической окклюзии (в данном случае путем ампутации) УЛП при отсутствии возможности эндоваскулярного доступа. Такой метод не описан в международных экспертных консенсусах, однако в данном конкретном случае стал единственно возможным способом адекватно профилактировать тромбоэмболические осложнения у больного с высоким риском кровотечение по шкале HAS-BLED. Во-вторых, главным противопоказанием к эндоваскулярной окклюзии УЛП является его тромбоз, который при этом не является противопоказанием к его хирургической окклюзии, в том числе путем его ампутации, поскольку при ампутации ушко удаляется вместе с тромбом. Исключением служит наличие тромба, флотирующего за пределами основания ушка в полость левого предсердия. Поэтому торакоскопическая окклюзия УЛП может быть выполнена в том числе у пациентов, которым эндоваскулярный подход невозможен и в связи с тромбозом УЛП.

Применяя описанный подход, следует, однако, внимательно относиться к состоянию культи ампутированного ушка и отменять антикоагулянты только в том случае, когда культя не является эмбологенной.

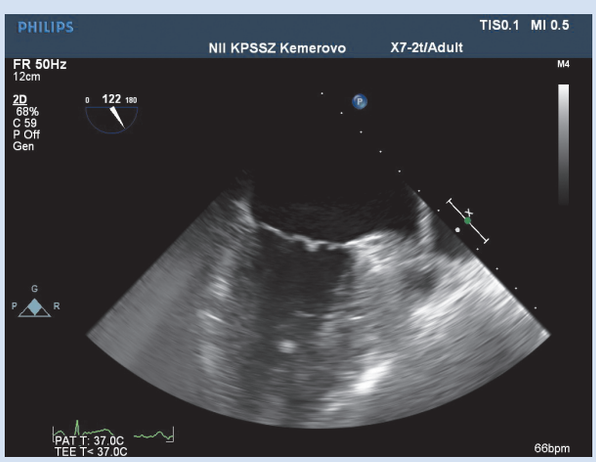


Рисунок 4. «Неэмбологенная» культя УЛП у пациента *А.* спустя три месяца после процедуры
Figure 4. 'Non-embologenic' LAA stump in patient *A.* three months after the procedure

Заключение

Торакоскопическая имплантация окклюдера в УЛП может рассматриваться в качестве альтернативной процедуры в случае окклюзии НПВ и невозможности выполнения эндоваскулярных вмешательств.

Конфликт интересов

З.З. Халимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Е. Мамчур входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.Н. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Бохан заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Козырин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Иванова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы поисковых научных исследований Российской академии наук.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Информация об авторах

Халимов Закир Захирович, клинический ординатор по специальности рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7785-9230

Мамчур Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

Мамчур Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного

Author Information Form

Khalimov Zakir Z., MD, Medical Resident, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7785-9230

Mamchur Sergey E., MD, PhD, Head of the Laboratory of Arrhythmology and Pacing, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8277-5584

Mamchur Irina N., MD, PhD, Physician at the Department of Functional and Ultrasonic Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues

научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

Бохан Никита Сергеевич, врач по эндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1135-5144

Козырин Кирилл Александрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6425-2528

Иванова Анна Валерьевна, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7993-5789

of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

Bokhan Nikita S., MD, Endovascular Diagnostics and Treatment Specialist, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1135-5144

Kozyrin Kirill A., MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6425-2528

Ivanova Anna V., MD, Physician at the Department of Functional and Ultrasonic Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7993-5789

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мамчур С.Е., Горбунова Е.В., Щербинина Д.А., Романова М.П. Профилактика тромбоэмболических осложнений после катетерной аблации фибрилляции предсердий с помощью дабигатрана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(1):59-66. doi:10.17802/2306-1278-2014-1-59-66.

2. Jame S., Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Heart. 2020;106 (1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.

3. Осадчий А.М., Агарков М.В., Власенко С.В., Стовпюк О.Ф., Павлова Н.Е., Мамаева О.П., Миллер Ю.В., Каменев А.В., Гуреев С.В., Лебедева С.В., Щербак С.Г., Лебедев Д.С. Имплантация окклюдера ушка левого предсердия для профилактики системных эмболий. Первый опыт в Северо-Западном регионе Трансляционная медицина. 2016;3(3):59–66. doi:10.18705/2311-4495-2016-3-3-59-66.

4. Altiok E., Marx N. Oral Anticoagulation. Dtsch Arztebl Int. 2018 Nov 16;115(46):776-783. doi: 10.3238/arztebl.2018.0776.

5. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Bleeding risk assessment in patients with atrial fibrillation who are taking oral anticoagulants. Hosp. Pract. (1995). 2013 Feb; 41(1):71-78. doi: 10.3810/hp.2013.02.1012.

6. Meier B., Blaauw Y., Khattab A.A., Lewalter T., Sievert H., Tondo C., Glikson M. EHRA/ EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. EuroIntervention. 2014;10:1109-1125. doi: 10.4244/EIJY14M09_18.

7. Holmes D.R. Atrial fibrillation and stroke management: present and future. Semin Neurol. 2010;30(5):528-536. doi: 10.1055/s-0030-1268861.

8. Sedaghat A., Schrickel J-W., Andrié R., Schueler R., Nickenig G., Hammerstingl C. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amplatzer Amulet Device. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(1):71-75. doi: 10.1016/j.jacep.2016.05.006.

9. Harris R.D. The etiology of inferior vena caval obstruction and compression. CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med. 1976;8(1):57-86.

10. Saha S., Krishnan K., Kavinsky C.J., Jolly N., Parekh K., Kalra D. Pardon the Interruption: An Interrupted Inferior Vena Cava Discovered During Attempted Implantation of a Left Atrial Appendage Occlusion Device. JACC Cardiovasc Interv. 2017;11(17):155-157. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.062.

REFERENCES

1. Mamchur S.E., Gorbunova E.V., Scherbinina D.A., Romanova M.P. Prevention of thromboembolic complications after atrial fibrillation cat heter ablation using dabigatran. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014;(1):59-66. doi:10.17802/2306-1278-2014-1-59-66. (In Russian)

2. Jame S., Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. Heart. 2020;106 (1):10-17. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314898.

3. Osadchiy A.M., Agarkov M.V., Vlasenko S.V., Stovpyuk O.F., Pavlova N.E., Mamaeva O.P., Miller J.V., Kamenev A.V., Gureev S.V., Lebedeva S.V., Shcherbak S.G., Lebedev D.S. Left atrial appendage occluder implantation for prevention of systemic embolism. First experience in the North-West region. Translational Medicine. 2016;3(3):59–66. doi:10.18705/2311-4495-2016-3-3-59-66. (In. Russian)

4. Altiok E., Marx N. Oral Anticoagulation. Dtsch Arztebl Int. 2018 Nov 16;115(46):776-783. doi: 10.3238/arztebl.2018.0776.

5. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Bleeding risk assessment in patients with atrial fibrillation who are taking oral anticoagulants. Hosp. Pract. (1995). 2013 Feb; 41(1):71-78. doi: 10.3810/hp.2013.02.1012.

6. Meier B., Blaauw Y., Khattab A.A., Lewalter T., Sievert H., Tondo C., Glikson M. EHRA/ EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. EuroIntervention. 2014;10:1109-1125. doi: 10.4244/EIJY14M09_18.

7. Holmes D.R. Atrial fibrillation and stroke management: present and future. Semin Neurol. 2010;30(5):528-536. doi: 10.1055/s-0030-1268861.

8. Sedaghat A., Schrickel J-W., Andrié R., Schueler R., Nickenig G., Hammerstingl C. Thrombus Formation After Left Atrial Appendage Occlusion With the Amplatzer Amulet Device. JACC Clin Electrophysiol. 2017;3(1):71-75. doi: 10.1016/j.jacep.2016.05.006.

9. Harris R.D. The etiology of inferior vena caval obstruction and compression. CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med. 1976;8(1):57-86.

10. Saha S., Krishnan K., Kavinsky C.J., Jolly N., Parekh K., Kalra D. Pardon the Interruption: An Interrupted Inferior Vena Cava Discovered During Attempted Implantation of a Left Atrial Appendage Occlusion Device. JACC Cardiovasc Interv. 2017;11(17):155-157. doi: 10.1016/j.jcin.2017.05.062.

Для цитирования: *Халимов З.З., Мамчур С.Е., Мамчур И.Н., Бохан Н.С., Козырин К.А., Иванова А.В. Торакоскопическая ампутация ушка левого предсердия как альтернатива эндоваскулярной окклюзии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 116-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-116-121*

To cite: *Khalimov Z.Z., Mamchur S.E., Mamchur I.N., Bokhan N.S., Kozyrin K.A., Ivanova A.V. Thoracoscopic left atrial appendage amputation can be an alternative to endovascular occlusion. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 116-121. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-116-121*

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-122-127

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА»

24 июня 2023 г. в режиме видеоконференции при поддержке ООО «Мерк» состоялось заседание Совета экспертов, посвященное выбору антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна.

Председатель:
Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ директор НИИ КПССЗ, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ», главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Сибирскому федеральному округу (Кемерово)

Участники Совета экспертов:
Гарганеева Алла Анатольевна, д. м. н., профессор заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)
Гоголашвили Николай Гамлетович, д. м. н, профессор заведующий кардиологическим отделением клиники НИИ медицинских проблем Севера (Красноярск)
Кашталап Василий Васильевич, д. м. н., доцент заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» (Кемерово)
Миллер Ольга Николаевна, д. м. н. профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск)
Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор директор института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (Томск)
Петрова Марина Михайловна, д. м. н., профессор заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
Протасов Константин Викторович, д. м. н., профессор заместитель директора по науке и развитию, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Иркутск)
Чумакова Галина Александровна, д. м. н., профессор профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (Барнаул)
Цыганкова Оксана Васильевна, д. м. н. профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, старший научный сотрудник НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
Яковлев Алексей Владимирович, к. м. н. руководитель ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», врач-кардиолог (Новосибирск)

Связь между артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

Следует отметить высокую распространенность как артериальной гипертензии (АГ), так и синдрома обструктивного апноэ сна (САОС) в общей популяции и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Так, СОАС затрагивает более 500 млн человек во всем мире, при этом распространенность СОАС среди лиц с АГ достигает 40–80% [2].

СОАС в настоящее время постулируется в качестве значимого и независимого фактора риска развития АГ [3]. Связь АГ с продолжительностью и качеством сна хорошо изучена – так, привычная длительность сна менее 5 ч повышает риск развития АГ на 45% [4]. По данным других исследований, распространенность АГ у пациентов с СОАС колеблется от 35 до 80% и может зависеть от степени тяжести синдрома. Более 60% лиц с индексом апноэ/гипопноэ > 30 (тяжелый СОАС) страдают АГ, и, наоборот, примерно у 40% пациентов с АГ диагностируется СОАС. Доказано, что СОАС предрасполагает к развитию АГ, а при наличии АГ сопутствующий СОАС ассоциируется с формирова-

нием резистентности заболевания к лекарственной терапии [5]. Тем не менее, несмотря на высокую распространенность у пациентов с ССЗ, СОАС часто не распознается и не лечится в реальной клинической практике.

Диагностика пациентов с подозрением на синдром обструктивного апноэ сна

Необходимы активное внедрение эффективных программ скрининговой диагностики СОАС при АГ (на основе валидизированных опросников – Берлинский опросник, шкала STOP BANG, шкала ESS, шкала стратификации риска СОАС) и дальнейшее проведение компьютерной пульсоксиметрии, кардиореспираторного мониторинга и полисомнографии с консультацией врача-сомнолога. Подобная тактика представляет собой значимый инструмент управления риском у таких больных. В аспекте первичного скрининга СОАС у пациентов с ССЗ ведущая роль отводится врачам и медицинским работникам первичного звена здравоохранения, которые могут использовать на приеме опросники для выявления СОАС у лиц с АГ и далее при необходимости маршрутизировать их в специализированные центры для окончательной диагностики и лечения [6]. Необходимость скринингового выявления СОАС у пациентов с АГ не вызывает сомнений, поскольку такая коморбидность значительно влияет на тяжесть течения и частоту осложнений этого заболевания. Особым фактором риска развития СОАС у больных АГ является ожирение. В исследовании SLEEP-AHEAD (подисследование в рамках исследования ожирения LOOK-AHEAD) показано, что СОАС (индекс апноэ-гипопноэ > 5/час) присутствовал у 86,6% пациентов с ожирением, а клинически значимый СОАС (определяемый как индекс апноэ-гипопноэ > 15/час) наблюдался у 53,1% лиц с ожирением [7]. В свою очередь недостаток адекватного сна (депривация сна) связан с возникновением ожирения во многих различных эпидемиологических когортах [8]. Поэтому пациенты с АГ и ожирением являются целевой группой для скринингового выявления СОАС.

Механизмы развития резистентности к антигипертензивной терапии при синдроме обструктивного апноэ сна

Известно, что распространенность СОАС у больных резистентной АГ может составлять 70–85% [9]. Определено, что среди причин вторичной резистентной гипертензии СОАС встречается наиболее часто (64%), даже чаще, чем первичный гиперальдостеронизм [10]. СОАС является доказанным маркером тяжести течения АГ и фактором, воздействуя на который можно эффективно улучшить качество жизни и контроль АГ в данной когорте. Так, в исследовании SAVE [11] применение CPAP-терапии (Continuous Positive Airway Pressure) уменьшало тяжесть проявлений СОАС, но не влияло на частоту отдаленных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, для улучшения прогноза у пациентов с АГ и СОАС должен быть максимально использован ресурс патогенетической антигипертензивной медикаментозной терапии. Доказано, что патогенез резистентности АГ при СОАС включает появление продолжительной гиперсимпатикотонии, сначала только в периоды сна (непосредственная реализация СОАС), что сопровождается ночной АГ, а затем формируется устойчивая симпатическая активность, которая приводит к развитию специфического фенотипа пациента с АГ и СОАС (феномены non-dipping, night peaking, с частотой сокращений сердца > 80 уд./мин) [12]. Клинические проявления гиперактивации симпатической нервной системы служат характерными симптомами у пациентов с коморбидностью в виде АГ и СОАС, что ассоциируется с резистентностью к стандартной антигипертензивной медикаментозной терапии.

Вероятно, в результате формирования неконтролируемой АГ при СОАС развиваются многочисленные сердечно-сосудистые осложнения. Доказана связь СОАС с фибрилляцией предсердий, инсультом, ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом [13]. СОАС значимо повышает риск развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти [14].

Особенности лечения артериальной гипертензии в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна

Все вышесказанное постулирует необходимость применения в схеме антигипертензивной терапии высокоселективных бета-адреноблокаторов (в том числе бисопролола) в составе комбинации для терапии первой линии, доступной врачу любой специальности, который выявляет у пациентов частое коморбидное сочетание АГ и СОАС [15]. Согласно недавнему отчету европейской базы данных по апноэ во сне (ESADA), лечение бета-адреноблокаторами отдельно или в сочетании с диуретиками может быть особенно эффективным при терапии гипертонии с сопутствующим СОАС [16].

В новых рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии по лечению пациентов с АГ (2023) значительно усилены позиции селективных бета-адреноблокаторов в составе комбинированной антигипертензивной терапии для эффективного управления риском неблагоприятных исходов у лиц с АГ и широким рядом сопутствующих

заболеваний и состояний, в том числе при СОАС и повышенной частоте сокращений сердца в покое (> 80 уд./мин) [3] (*таблица*).

Заболевания и состояния, при которых целесообразно назначение бета-адреноблокаторов для лечения АГ [3]

Известно, что у значительной части пациентов с СОАС эпизоды апноэ сопровождает синусовая аритмия, характеризующаяся прогрессирующей брадикардией, в отдельных наиболее тяжелых случаях доходящей до асистолии, которая резко сменяется тахикардией после возобновления легочной вентиляции. При этом степень урежения частоты сокращений сердца коррелирует с длительностью эпизода апноэ и тяжестью развивающейся гипоксемии. Это приводит к существенному увеличению вариабельности частоты сердечных сокращений во время сна, в то время как кривая частоты сердечных сокращений приобретает своеобразную синусоидоподобную форму. Такая аритмия не всегда является отражением какого-либо заболевания сердца, как правило, не возникает в состоянии бодрствования, не сопровождается субъективной симптоматикой и полностью исчезает после устранения СОАС. Если на фоне эффективного лечения обструктивного апноэ сна ночная брадиаритмия сохраняется, то это указывает на отличную от СОАС природу наблюдающихся у такого пациента нарушений сердечного ритма. Показано, что длительная задержка дыхания сопровождается прогрессирующим уменьшением частоты сердечных сокращений и вазоконстрикцией во всех органах, за исключением головного мозга и сердца. Эта реакция позволяет уменьшить потребление кислорода и таким образом перераспределить системный кровоток, чтобы обеспечить преимущественное кровоснабжение и оксигенацию наиболее важных органов. При этом отмечается необычное сочетание брадикардии, вызванной увеличенной активностью парасимпатических нервов сердца, и периферической вазоконстрикции, обусловленной усиленной симпатической активностью, что представляет редкое исключение из общего правила реципрокной активации симпатического и парасимпатического отделов нервной системы.

Вопрос о клинической значимости связанной с СОАС синусовой аритмии до настоящего времени обсуждается [17]. Несмотря на исходно доброкачественный характер, выраженная брадикардия может сопровождаться существенным уменьшением перфузии, что в сочетании с вызываемой апноэ десатурацией теоретически может приводить к гипоксическому повреждению органов.

Отдельные заболевания и состояния, при которых целесообразно назначить β-блокаторы для лечения АГ [3]

Отдельные состояния, являющиеся основаниями для назначения β-блокаторов согласно клиническим рекомендациям
ИБС, антиишемическая терапия
После ИМ: аритмия, стенокардия, известная неполная реваскуляризация, сердечная недостаточность
Острый коронарный синдром
СНнФВ и СНсФВ при наличии ИБС (ишемии), аритмий и тахикардии
Фибрилляция предсердий: профилактика нарушений ритма, контроль ЧСС
Женщины детородного возраста / планирующие беременность
Гипертензивные состояния при беременности
Прочие отдельные состояния, при которых терапия (β -блокаторами может приносить пользу АГ с повышенной ЧСС в покое > 80 ударов в минуту
Неотложные, ургентные состояния и парентеральное введение
Периоперационная АГ
Крупные оперативные вмешательства (не кардиохирургические)
Избыточный прессорный ответ на физическую нагрузку и стресс
Гиперкинетический кардиальный синдром
Синдром ортостатической постуральной тахикардии
Ортостатическая гипертензия
Синдром обструктивного апноэ во сне
Заболевания периферических артерий с перемежающейся хромотой
ХОБЛ
Портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода на фоне цирроза печени и рецидивирующее кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода
Глаукома
Тиреотоксикоз, гипертиреоз
Гиперпаратиреоз при уремии
Головные боли по типу мигрени
Эссенциальный тремор
Ситуативная тревожность и тревожные расстройства
Психиатрические нарушения (посттравматический стресс)

Не вызывает сомнений необходимость внедрения в программу обследования пациента с АГ и СОАС технологий холтеровского мониторирования ЭКГ для исключения жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости. В свою очередь лиц с бессимптомной ночной брадиаритмией или нарушением проводимости следует обследовать на предмет СОАС. Если диагноз СОАС удается подтвердить, то CPAP-терапия и снижение массы тела могут быть эффективными в лечении брадикардии, связанной со сном [18].

Важно подчеркнуть, что имеющиеся у пациентов с АГ и СОАС сложные варианты нарушений ритма и проводимости (ночные паузы до трех секунд, возникающие при задержке дыхания во время храпа) не являются противопоказанием для назначения высокоселективных бета-адреноблокаторов, тогда как польза от медикаментозной коррекции пароксизмальных эпизодов тахикардии, возникающих как проявление гиперактивации симпатической нервной системы, более очевидна. В ретроспективном когортном исследовании авторы оценили влияние бета-адреноблокаторов на сердечный ритм 228 пациентов с СОАС. В условиях реальной клинической практики описано влияние лечения бета-адреноблокаторами на изменение частоты сокращений сердца, частоту предсердных и желудочковых аритмий, провоцируемых апноэ. Выводы были следующими: не определено различий в частоте возникновения аритмий между пациентами, получавшими и ранее не получавшими бета-адреноблокаторы (на основании ночного холтеровского мониторирования ЭКГ); в то же время как замедление ритма во время апноэ, так и ускорение после апноэ менее выражены у больных, получавших бета-адреноблокаторы, чем у лиц, ранее их не получавших. Таким образом, можно предположить, что терапия бета-адреноблокаторами при СОАС не увеличивает риск развития брадиаритмий и снижает амплитуду колебаний сердечного ритма; бета-адреноблокаторы представляются безопасными для лечения пациентов с СОАС и обладают особыми свойствами, которые должны быть подтверждены в рандомизированных проспективных исследованиях [19].

В работе J. Wolf и соавт. была выдвинута гипотеза о том, что бета-адреноблокаторы способствуют снижению симпатического тонуса у пациентов с АГ и СОАС на основании оценки их влияния на ночную частоту сокращений сердца и аритмии. 88 лиц с АГ были разделены на две группы в зависимости от того, проводилось ли лечение бета-адреноблокаторами, распределение которых было случайным (бисопролол, n = 24; метопролол, n = 20; бетаксолол, n = 10; карведилол, n = 2). По результатам работы сделан вывод о том, что применение бета-адреноблокаторов не потенцирует вызванную апноэ брадикардию, снижает вызванное апноэ увеличение частоты сердечных сокращений и не влияет на частоту эктопий и нарушений проводимости у пациентов с АГ и нелеченым СОАС средней и тяжелой степени [20]. В исследовании M. Meszaros и коллег проанализированы данные 2 183 пациентов (1 852 участика с СОАС и 331 человек из контрольной группы при наличии храпа) из 3 стран (Греция, Венгрия и Молдавия) для оценки возможной связи между дневной сонливостью и лечением бета-адреноблокаторами. Так, терапия этим классом препаратов не связана с повышенной дневной сонливостью при СОАС, и, таким образом, диагноз СОАС не должен препятствовать началу лечения бета-адреноблокаторами, если это клинически показано [21].

Заключение

В завершение заседания эксперты подчеркнули, что абсолютно оправданным является важность информирования специалистов первичного звена здравоохранения о необходимости использования информативных опросников для скринингового выявления СОАС при ведении пациентов с ССЗ. Также необходимы разработка и внедрение приказов региональных органов здравоохранения о маршрутизации, работающих схем региональной маршрутизации больных ССЗ (при АГ в частности) и СОАС на примерах лучших практик сомнологических центров (Новосибирск, Иркутск), где может реализоваться программа персонализированной диагностики пациентов с СОАС и ССЗ, а также комплексного командного лечения кардиологом, эндокринологом и сомнологом. Реализация данных программ предусматривает оснащение региональных кардиологических центров современным диагностическим оборудованием, необходимым для окончательной верификации диагноза СОАС в амбулаторных условиях (компьютерная сомнография, кардиореспираторное мониторирование), а также выработку на уровне первичного амбулаторного звена практических алгоритмов направления для проведения данных диагностических тестов пациентов, имеющих факторы риска СОАС.

Для обеспечения эффективного функционирования программ скринингового выявления СОАС при АГ в первичном звене здравоохранения, а также дальнейшей маршрутизации пациентов для проведения эффективных программ медикаментозной и немедикаментозной терапии необходимо решение вопроса о финансировании таких программ и тарифов в рамках обязательного медицинского страхования. Также необходимо расширение информации о коморбидности СОАС и АГ в действующих клинических рекомендациях на основе данных доказательной медицины и реальной клинической практики.

Необходимы разработка и внедрение в систему непрерывного медицинского образования (НМО) образовательных программ, актуализирующих проблему СОАС при ССЗ, для врачей и специалистов первичного звена здравоохранения на основе экспертных компетенций и лучших примеров клинической практики (локальные регистры пациентов с АГ и СОАС с результатами эффективного менеджмента риска у таких больных).

Необходимо дальнейшее обсуждение значимости СОАС при АГ на различных научно-экспертных площадках и конференциях с акцентом на эффективных инструментах скрининговой диагностики (опросники), доступной для первичного звена здравоохранения, а также на существующих медикаментозных подходах. В качестве действующего инструмента эффективной, патогенетически обоснованной медикаментозной терапии для снижения артериального давления и контроля гиперсимпатикотонии (частота сокращений сердца в покое > 80 уд./мин) у пациентов с АГ и СОАС врачами-терапевтами и узкими специалистами первичного звена здравоохранения может быть рассмотрено назначение высокоселективных бета-адреноблокаторов (в частности бисопролола) для улучшения качества жизни и прогноза этих пациентов.

Таким образом, основные проблемы, связанные с диагностикой СОАС при ССЗ, которые требуют дальнейшего обсуждения:

1. Недостаточная информированность пациентов о проблеме качества и продолжительности ночного сна, важность опроса родственников. Часто опрос родственников, проживающих вместе с пациентом, может помочь поставить или хотя бы заподозрить СОАС.

2. Отсутствие патогномоничных жалоб при СОАС.

3. Недостаточная информированность врачей (в особенности первичного звена здравоохранения) о проблеме коморбидности АГ и СОАС, АГ, СОАС и ожирения.

4. Пациенты с АГ и ожирением являются целевой группой для скринингового выявления СОАС.

5. Низкая доступность диагностического оборудования для инструментальной диагностики СОАС.

6. Кадровый дефицит подготовленных специалистов-сомнологов, ограниченное количество специализированных сомнологических центров.

7. Не предусмотрено государственное и региональное финансирование программ для диагностики и лечения СОАС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Svedmyr S., Hedner J., Zou D., Parati G., Ryan S., Hein H., Pepin J.L., Tkáčová R., Marrone O., Schiza S., Basoglu O.K., Grote L.; European Sleep Apnea Database (ESADA) study group. Superior hypertension control with betablockade in the European Sleep Apnea Database. J Hypertens. 2021;39(2):292-301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002629;

2. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R., Heinzer R., Ip M.S.M., Morrell M.J., Nunez C.M., Patel S.R., Penzel T., Pépin J.L., Peppard P.E., Sinha S., Tufik S., Valentine K., Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5;

3. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A., Muiesan M.L., Tsioufis K., Agabiti-Rosei E., Algharably E.A.E. et al.; Authors/Task Force Members:. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. . doi: 10.1097/HJH.0000000000003480;

4. Ren R., Covassin N., Yang L., Li Y., Zhang Y., Zhou J., Tan L., Li T., Li X., Wang Y., Zhang J., Wing Y.K., Li W., Somers V.K., Tang X. Objective but Not Subjective Short Sleep Duration Is Associated With Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. Hypertension. 2018;72(3):610-617. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11027;

5. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., Lévy P., Riha R., Bassetti C., Narkiewicz K., Mancia G., McNicholas W.T.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013;41(3):523-38. doi: 10.1183/09031936.00226711;

6. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S., Kuhlmann D.C., Mehra R., Ramar K., Harrod C.G. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506;

7. Benjafield A.V., Ayas N.T., Eastwood P.R., Heinzer R., Ip M.S.M., Morrell M.J., Nunez C.M., Patel S.R., Penzel T., Pepin J.L., Peppard P.E., Sinha S., Tufik S., Valentine K., Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7:687–698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5;

8. Knutson K.L., Wu D., Patel S.R., Loredo J.S., Redline S., Cai J., Gallo L.C., Mossavar-Rahmani Y., Ramos A.R., Teng Y., Daviglus M.L., Zee P.C. Association between sleep timing, obesity, diabetes: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study. Sleep. 2017;40:4. doi: 10.1093/sleep/zsx014;

9. Oscullo G., Torres G., Campos-Rodriguez F., Posadas T., Reina-González A., Sapiña-Beltrán E., Barbé F., Martinez-Garcia M.A. Resistant/Refractory Hypertension and Sleep Apnoea: Current Knowledge and Future Challenges. J Clin Med. 2019;8(11):1872. doi: 10.3390/jcm8111872;

10. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., Sousa M.G., de Paula L.K., Amaro A.C., Amodeo C., Bortolotto L.A., Krieger E.M., Bradley T.D., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788;

11. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E., Luo Y., Ou Q., Zhang X., Mediano O., Chen R., Drager L.F., Liu Z., Chen G., Du B., McArdle N., Mukherjee S., Tripathi M., Billot L., Li Q., Lorenzi-Filho G., Barbe F., Redline S., Wang J., Arima H., Neal B., White D.P., Grunstein R.R., Zhong N., Anderson C.S.; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 2016;375 (10):919-31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599;

12. Cuspidi C., Tadic M., Sala C., Gherbesi E., Grassi G., Mancia G. Blood Pressure Non-Dipping and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Med. 2019;8(9):1367. doi: 10.3390/jcm8091367;

13. Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W.T., Costa F., Culebras A., Daniels S., Floras J.S., Hunt C.E., Olson L.J., Pickering T.G., Russell R., Woo M., Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. J Am Coll Cardiol. 2008;52(8):686-717. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.002;

14. Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J.R., Redline S., Brown D.L., El-Sherif N., Mehra R., Bozkurt B., Ndumele C.E., Somers V.K. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(3):e56-e67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988;

15. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; Authors/Task Force Members:. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940;

16. Svedmyr S., Hedner J., Zou D., Parati G., Ryan S., Hein H., Pepin J.L., Tkáčová R., Marrone O., Schiza S., Basoglu O.K., Grote L.; European Sleep Apnea Database (ESADA) study group. Superior hypertension control with betablockade in the European Sleep Apnea Database. J Hypertens. 2021;39(2):292-301. doi: 10.1097/HJH.0000000000002629;

17. Simantirakis E.N., Schiza S.I., Marketou M.E., Chrysostomakis S.I., Chlouverakis G.I., Klapsinos N.C., Siafakas N.S., Vardas P.E. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. Eur Heart J. 2004;25(12):1070-6. doi: 10.1016/j.ehj.2004.04.017;

18. Glikson M., Nielsen J.C., Kronborg M.B., Michowitz Y., Auricchio A., Barbash I.M., Barrabés J.A., Boriani G., Braunschweig F., Brignole M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Europace. 2022;24(1):71-164. doi: 10.1093/europace/euab232;

19. Lombardi C., Faini A., Mariani D., Gironi F., Castiglioni P., Parati G. Nocturnal Arrhythmias and Heart-Rate Swings in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Treated With Beta Blockers. J Am Heart Assoc. 2020;9(21):e015926. doi: 10.1161/JAHA.120.015926;

20. Wolf J., Drozdowski J., Czechowicz K., Winklewski P.J., Jassem E., Kara T., Somers V.K., Narkiewicz K. Effect of beta-blocker therapy on heart rate response in patients with hypertension and newly diagnosed untreated obstructive sleep apnea syndrome. Int J Cardiol. 2016;202:67-72. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.139.

21. Meszaros M., Mathioudakis A.G., Xanthoudaki, M., Sircu, V., Nena E., Vestbo J., Corlateanu A., Steiropoulos P., Bikov A. The association between beta-blocker therapy and daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. Sleep Biol. Rhythms. 2021;19(4):399–408. doi:10.1007/s41105-021-00330-z.

Для цитирования: *Барбараш О.Л., Гарганеева А.А., Гоголашвили Н.Г., Кашталап В.В., Миллер О.Н., Невзорова В.А., Петрова М.М., Протасов К.В., Чумакова Г.А., Цыганкова О.В., Яковлев А.В. Резолюция Совета экспертов «Выбор антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 122-127. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-122-127*

To cite: *Barbarash O.L., Garganeeva A.A., Gogolashvili N.G., Kashtalap V.V., Miller O.N., Nevzorova V.A., Petrova M.M., Protasov K.V., Chumakova G.A., Cygankova O.V., Yakovlev A.V. Resolution of the Council of Experts "The choice of antihypertensive therapy in patients with hypertension and obstructive sleep apnea syndrome". Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 122-127. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-122-127*

Конкор®

Бисопролол, ограненный опытом и доверием врачей [1,2]



Конкор®
Бисопролол 5 · 10 мг

Конкор® Кор
Бисопролол 2,5 мг

- **снижение АД и ЧСС**[2,3]
- **снижение тонуса симпатической НС**[2,3]
- **снижение активности ренина плазмы (РААС)**[2,3]

Референтный (оригинальный) бисопролол[2,3]

Чаще достигались целевые уровни АД и ЧСС по сравнению с дженериками*[5,6]

166 рублей цена месяца терапии 5 мг №90[4]

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; Симпатическая НС – симпатическая нервная система; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений. *Дженерики – Бипрол и Бисогамма **1.** Максимов М.Л. Лечебное дело. 2012. № 1. С. 10–15; **2.** Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; **3.** Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® Кор П N013955/01; 4. **4.** Из расчета на 1 месяц терапии цена Конкор 5 мг №90. Электронный ресурс: https://apteka.ru/product/konkor-5-mg-90-sht-tabletki-pokrytye-plenochnoj-obolochkoj-5f3e7e7c91fe7f0001059844/. Дата доступа: 25.10.2023. **5.** Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6. С. 497–501; **6.** Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 3. С. 15-21. Клинические примеры и их исходы, использованные в данном материале, являются теоретическими. Любые совпадения с реальными людьми случайны. Изображения в настоящем материале используются исключительно в иллюстративных целях. Лица, чьи изображения используются в материале, являются моделями и не страдают заболеваниями, описываемыми в материале. Подробная информация на сайте cardiomerck.ru

cardiomerck.ru

MERCK

ООО «МЕРК» 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 9373304
www.merck.ru | russia@merckgroup.com

Инструкция Конкор®

Инструкция Конкор®Кор

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.13-004.6-036.8
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-129-137

ONLINE

ORIGINAL STUDIES

АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

А.Н. Сумин[1], А.В. Щеглова[1], Ю.Д. Медведева[2], С.В. Иванов[1], В.В. Кашталап[1], О.Л. Барбараш[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье показана положительная роль диспансерного наблюдения у врача-кардиолога пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в течение трех лет.

Цель	Изучение влияния амбулаторного наблюдения больных с заболеваниями периферических артерий кардиологами или хирургами на прогноз, а также частоту и исходы хирургических вмешательств.
Материалы и методы	В исследование включены 585 пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА), проходивших амбулаторное наблюдение у врача-хирурга (n = 131) и врача-кардиолога (n = 454). Группы были сопоставлены по основным клинико-анамнестическим данным и приему оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ). Через 3 года оценены частота неблагоприятных исходов (нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, новые случаи ампутации и летальные исходы) и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами в выделенной когорте.
Результаты	Группа пациентов, которые наблюдались у кардиолога, чаще по сравнению с представителями группы хирурга получала ОМТ: β-блокаторы (80,4 против 32,8%; p < 0,001), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (61,0 против 38,2%; p < 0,001), статины (87,0 против 63,4%; p < 0,001). В течение 3 лет летальный исход чаще зарегистрирован в группе под наблюдением хирурга (13,0 против 6,8%, p = 0,023). Существенно улучшали прогноз для больных наблюдение у врача-кардиолога (отношение шансов (ОШ) 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,17–0,7; p < 0,001), прием аспирина (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,06–0,22; p < 0,001) и статинов (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,05–0,21; p < 0,001).
Заключение	Результаты данного исследования подтверждают необходимость более эффективного диспансерного наблюдения пациентов с ЗПА врачами-кардиологами. Это позволит улучшить результаты лечения и снизить количество осложнений. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь определить оптимальные стратегии диспансерного наблюдения и улучшить качество жизни больных ЗПА.

Ключевые слова Амбулаторное наблюдение • Оптимальная медикаментозная терапия • Заболевания периферических артерий • Мультифокальный атеросклероз

Поступила в редакцию: *06.01.2024;* ***поступила после доработки:*** *18.02.2024;* ***принята к печати:*** *04.03.2024*

Для корреспонденции: *Анна Викторовна Щеглова, nura.karpovitch@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anna V. Shcheglova, nura.karpovitch@yandex.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

OUTPATIENT FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES: PROMISING WAYS TO IMPROVE RESULTS

A.N. Sumin[1], A.V. Shcheglova[1], Yu.D. Medvedeva[2], S.V. Ivanov[1], V.V. Kashtalap[1], O.L. Barbarash[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash", 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article shows the positive impact of 3-year cardiology follow-up in patients with atherosclerosis of lower extremities.

Aim	To study the impact of outpatient cardiology follow-up in patients with peripheral artery disease on the prognosis and the frequency and outcomes of surgical interventions.
Methods	The study included 585 patients with peripheral artery disease who underwent outpatient follow-up – by a surgeon (n = 131) and a cardiologist (n = 454). The groups were compared according to the main clinical and anamnestic data and type of drug therapy. After 3 years, the incidence of adverse outcomes (nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, new amputations and deaths) and factors associated with adverse outcomes in the selected cohort were evaluated.
Results	The group of patients who were followed by cardiologist received optimal drug therapy more often compared with patients followed by surgeon: β-blockers (80.4% vs. 32.8%; p < 0.001), angiotensin converting enzyme inhibitors (61.0% vs. 38.2%; p < 0.001), statins (87.0% vs. 63.4%; p < 0.001). Within three years, fatal outcome was more common in the group of patients followed by surgeon (13.0% vs. 6.8%, p = 0.023). The factors that positively affected the prognosis of patients were cardiology follow-up (OR 0.34; 95% CI 0.17–0.7; p < 0.001), taking aspirin (OR 0.12; 95% CI 0.06–0.22, p < 0.001) and statins (OR 0.11; 95% CI 0.05–0.21; p < 0.001).
Conclusion	The results of this study confirm the need for more effective cardiology follow-up of patients with peripheral artery disease. This will improve the results of treatment and reduce the number of complications. Further research in this area can help determine the optimal strategies for follow-up and improve the quality of life of patients with peripheral artery disease.
Keywords	Outpatient follow-up • Optimal drug therapy • Peripheral artery diseases • Multifocal atherosclerosis

Received: *06.01.2024;* ***received in revised form:*** *18.02.2024;* ***accepted:*** *04.03.2024*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ЗПА – заболевания периферических артерий
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОШ – отношение шансов

Введение

Характерной особенностью атеросклероза является его склонность поражать различные артериальные бассейны, что проявляется сочетанным возникновением симптомов ишемического поражения органов. Такие состояния принято объединять термином «мультифокальный атеросклероз» [1], и его наличие неблагоприятно сказывается на клиническом течении и прогнозе заболеваний, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение артерий [2–4]. Среди различных вариантов мультифокального атеросклероза один из наиболее неблагоприятных его выявление у лиц с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) – например, поражение коронарных артерий характерно для 70–80% больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [5]. Неотъемлемым методом лечения ЗПА является хирургический – своевременная реваскуляризация благоприятно влияет на прогноз и качество жизни больных [2, 6, 7]. Однако только хирургическая реваскуляризация оказалась неспособна снизить существенно повышенный сердечно-сосудистый риск, обусловленный преимущественно

кардиальными и церебральными осложнениями (за счет частого поражения коронарных и церебральных артериальных бассейнов) [8, 9].

В настоящее время пациентам с ЗПА рекомендовано бросать курить и принимать антиагрегантную терапию, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента для вторичной профилактики и снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Тем не менее больные ЗПА реже получают оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ) по сравнению с пациентами с атеросклерозом других локализаций [11, 12].

Действительно, сложность ситуации заключается в том, что наблюдение пациентов с ЗПА требует помимо выявления показаний и вида реваскуляризации решения множества задач. Также для предотвращения прогрессирования поражения артерий нижних конечностей и других артериальных бассейнов необходимы медикаментозная терапия и вторичная профилактика. Разнообразие связанных с этим проблем требует участия в уходе за пациентами многопрофильной сосудистой команды [10, 13]. Однако на практике пациентов чаще всего консультирует один конкретный специалист (как правило, хирург из поликлиники). Поскольку предыдущие исследования показали наибольшую частоту назначения препаратов кардиологами пациентам с ЗПА [14], можно предположить, что наиболее эффективным будет амбулаторное наблюдение у врача этой специальности.

Это послужило основанием для настоящего исследования, целью которого стало изучение влияния амбулаторного наблюдения больных ЗПА кардиологами или хирургами на прогноз, а также частоту и исходы хирургических вмешательств.

Материалы и методы

В исследование включены 585 пациентов с заболеваниями периферических артерий, проживающих на территории Кемеровской области. Первая группа состояла из 131 больного, который наблюдался врачом-хирургом в поликлинике № 29 г. Новокузнецк. Вторая группа состояла из 454 пациентов, которые находились на диспансерном учете у врача-кардиолога в поликлинике Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша (Кемерово). Период общего наблюдения составил 3 года. Проанализированы основные клинико-анамнестические и другие факторы, которые могут влиять на прогноз и результаты лечения. Были учтены данные о назначении ОМТ пациентам с ЗПА. Через 3 года наблюдения оценена частота неблагоприятных исходов, таких как нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, новые случаи ампутации и летальные исходы. Для анализа факторов, связанных с неблагоприятными исходами в каждой группе, использована логистическая регрессия. Все этапы исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА пересмотра 2013 г., которая устанавливает этические принципы для исследований, проводимых на людях. Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения.

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использован пакет программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для проверки нормальности распределения применен критерий Шапиро – Уилка. Сравнении групп по количественным признакам с нормальным распределением выполнено при помощи t-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Если распределение отличалось от нормального, использовался критерий Манна – Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применен критерий χ^2 (хи-квадрат). Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами, использована модель множественной логистической регрессии. В эту модель включались все потенциальные предикторы, а затем пошагово исключались те, которые не оказывали статистически значимого влияния на исходы. Для оценки силы связи между предикторами и исходами применен коэффициент отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Многофакторный анализ выполнен пошагово методом исключения, где первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с изучаемым исходом. Затем последующие переменные добавлялись только в случае, если их вклад был статистически значимым на уровне $\alpha \leq 0{,}1$. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

В табл. 1 представлено сравнение первичных данных между двумя группами. Во второй группе было значительно больше мужчин (81,5 против 55,0% в первой; $p < 0{,}001$). Пациенты первой группы в сравнении со второй группой чаще имели избыточный вес (40,5 против 27,8%; $p < 0{,}05$) и сахарный диабет второго типа в анамнезе (36,6 против 17,4%; $p < 0{,}001$). Представители второй группы были статистически значимо старше (63,0 против 61,0 года; $p < 0{,}001$), чаще имели клинические проявления стенокардии (29,8 против 45,8%; $p = 0{,}001$), нарушения ритма (25,6 против 17,6%; $p = 0{,}058$), большее количество инфаркта миокарда в анамнезе (34,8 против 9,2%; $p < 0{,}001$), чаще подвергались коронарному шунтированию (17,4 против 6,9%; $p = 0{,}029$) и чрескожному коронарному вмешательству (21,8 против 6,1%; $p < 0{,}001$), а также им чаще выполняли коронарографию (48,5 против 22,9%; $p < 0{,}001$) по сравнению с пациентами из первой группы.

Анализ применения лекарственных препаратов (рис. 1) показал, что представители второй группы статистически достоверно чаще по сравнению с представителями первой группы получали ОМТ: β-блокаторы (80,4 против 32,8%; p < 0,001), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (61,0 против 38,2%; p < 0,001), статины (87,0 против 63,4%; p < 0,001), а также антиаритмические препараты (15,9 против 3,8%; p < 0,001). Тем не менее в первой группе чаще назначали пентоксифиллин (62,6 против 23,1%; p < 0,001).

Анализ трехлетнего периода показал, что количество смертей было значительно выше в первой группе по сравнению со второй группой – 17 (13,0%) против 31 (6,8%) случая соответственно, p = 0,023 (табл. 2). При этом различия были в отношении смертей от сердечных причин (3,1 против 0,9%; p = 0,059) и нефатального инсульта (p < 0,001).

Дальнейший анализ был направлен на выявление предикторов, которые могли бы способствовать неблагоприятному исходу в течение трех лет. К неблагоприятным исходам были отнесены нефатальный инфаркт миокарда (9 случаев), нефатальный инсульт (7 случаев), новый случай ампутации (8 случаев) и летальные исходы (48 случаев). Таким образом, у 72 (12,3%) пациентов наблюдался неблагоприятный исход. Эти больные составляли первую группу. Пациенты, у которых наблюдалось благоприятное течение в течение всего периода амбулаторного наблюдения, вошли во вторую группу – 513 лиц.

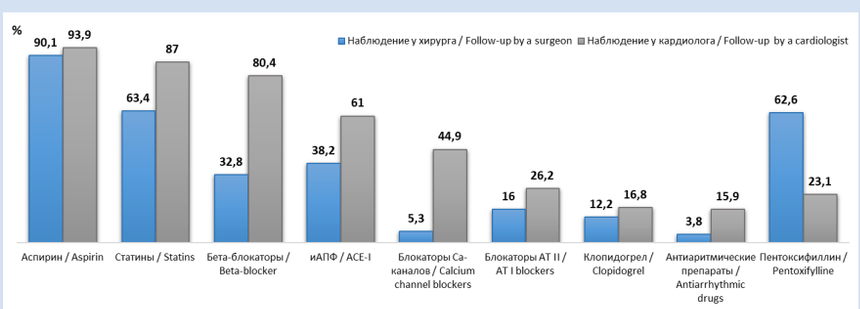


Рисунок 1. Медикаментозная терапия в первый год амбулаторного наблюдения врачами разных специальностей
Примечание: ** p < 0,05; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.*
Figure 1. Drug therapy in the first year of outpatient follow-up by different specialists
Note: ** p < 0.05; ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor.*

При анализе отдаленных результатов наблюдения (рис. 2) у пациентов с благоприятным течением отмечена тенденция большей приверженности к лечению в течение трех лет (48,1%) в сравнении с лицами с неблагоприятным течением (31,9%; p = 0,09). Также в группе с благоприятным исходом достоверно больше пациентов принимали β-блокаторы (55,0 против 34,7%; p < 0,001), ста-

Таблица 1. Сопоставление клинико-анамнестических показателей анализируемой выборки (первичные данные)
Table 1. Comparison of clinical and anamnestic indicators of the analyzed sample (primary data)

Показатель / Parameter	Наблюдение у хирурга / Follow-up by a surgeon, n = 131		Наблюдение у кардиолога / Follow-up by a cardiologist, n = 454		p
	n	%	n	%	
Мужчины / Men	72	55,0	370	81,5	< 0,001
Возраст, лет / Age, years, Me [25Q; 75Q]	61,0 [55,0; 64,0]		63,0 [59,0; 67,0]		< 0,001
Ожирение / Obesity	53	40,5	126	27,8	0,01
Курение / Smoking	65	49,6	218		0,74
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	112	85,5	408	90,0	0,16
Стенокардия / Angina pectoris	39	29,8	208	45,8	< 0,001
ИМ в анамнезе / History of MI	12	9,2	158	34,8	< 0,001
ФП в анамнезе / AF history	23	17,6	116	25,6	0,05
Инсульт в анамнезе / History of stroke	12	9,16	66	14,5	0,11
СД 2-го типа / Type 2 diabetes	48	36,6	79	17,4	< 0,001
АКШ в анамнезе / History of CABG	9	6,9	79	17,4	0,03
ЧКВ в анамнезе / History of PCI	8	6,1	99	21,8	< 0,001
КАГ / CAG	30	22,9	220	48,5	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, Me [25Q; 75Q]	5,6 [5,0; 6,7]		5,6 [4,3; 7,4]		0,37
Холестерин, ммоль/л, Cholesterol, mmol/L, Me [25Q; 75Q]	5,0 [4,2; 6,1]		6,0 [5,4; 6,8]		< 0,001

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; КАГ – коронароангиография; СД – сахарный диабет 2-го типа; ФП – фибрилляция предсердий; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство;*
Note: *AF – atrial fibrillation; CABG – coronary artery bypass grafting; CAG – coronary angiography; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention.*

тины (69,8 против 43,0%; p < 0,001), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (47,2 против 31,9%; p < 0,05) и дезагреганты (72,1 против 45,8%; p < 0,001) по сравнению с группой с неблагоприятным исходом.

Консультативная помощь узких специалистов пациентам с неблагоприятным исходом также оказывалась статистически значимо реже (кардиолога – 63,9 против 79,5%, хирурга – 40,3 против 61,4% соответственно; p < 0,001).

Для анализа факторов, связанных с неблагоприятными исходами в каждой из групп, использована логистическая регрессия. Существенно улучшали прогноз для пациентов наблюдение у врача-кардиолога (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,17–0,7; p < 0,001), прием аспирина (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,06–0,22; p < 0,001) и статинов (ОШ 0,11; 95% ДИ 0,05–0,21; p < 0,001). Увеличение вероятности развития неблагоприятного исхода было связано с наличием симптомов стенокардии (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,24–4,27; p = 0,008), признаков хронической ишемии нижних конечностей (ОШ 3,35; 95% ДИ 1,21–9,3; p = 0,02), ампутаций нижних конечностей (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,22–9,35; p = 0,02), гемодинамически значимого поражения артерий нижних конечностей (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,19–5,9; p = 0,02), а также хронических заболеваний легких (ОШ 3,28; 95% ДИ 1,11–9,74; p = 0,01).

Обсуждение

В течение трехлетнего наблюдения за двумя группами пациентов с ЗПА нежелательные явления и летальные исходы чаще отмечены в группе с участием хирурга, чем в группе с кардиологом. При этом частота назначения ОМТ была выше в группе под наблюдением врача-кардиолога. Одним из независимых факторов, связанным с плохим прогнозом и смертью, было отсутствие наблюдения у кардиолога.

Этот результат был ожидаемым, поскольку прогноз у пациентов с ЗПА зависит от мер вторичной профилактики. Недавние исследования показали, что назначение статинов лицам с ЗПА снижает количество смертей, сердечно-сосудистых осложнений и ампутаций, как продемонстрировано в исследовании REACH [14]. Эти результаты находят подтверждение и в недавних исследованиях, где в дополнение к обычно сообщаемым исходам сердечно-сосудистых заболеваний и смертности авторы обнаружили, что раннее начало интенсивной терапией статинами у пациентов с ЗПА может обеспечить наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе риска серьезных неблагоприятных событий со стороны конечностей [15]. Кроме того, не только факт назначения статинов, но и их дозировка оказывают влияние на прогноз у этих больных [16]. Однако на сегодняшний день назначение оптимальной лекарственной терапии пациентам с ЗПА остается недостаточным. Согласуются с этими данными недавнее исследование A.M. Navar и коллег, в котором выявлено, что из 322 153 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями 76,1% принимали статины, но только 39,4% из них принимали статины высокой интенсивности. Также было обнаружено, что лица с ЗПА и

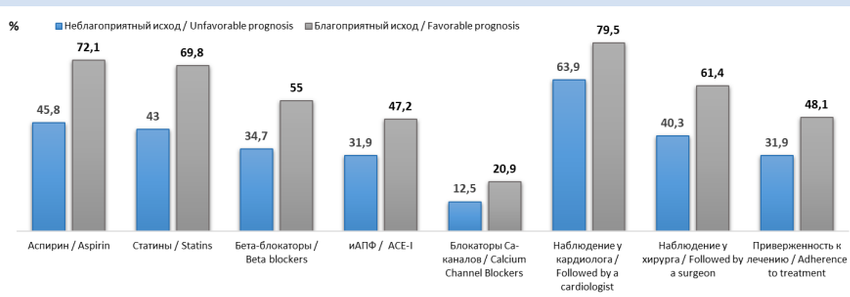


Рисунок 2. Характеристика терапии в зависимости от исходов у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей
Примечание: ** p < 0,05; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.*
Figure 2. Characteristics of therapy depending on the outcomes in patients with atherosclerosis of lower extremities
Note: ** p < 0.05; ACE-I – angiotensin-converting enzyme inhibitor.*

Таблица 2. Результаты трехлетнего амбулаторного наблюдения пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей
Table 2. Results of 3-year outpatient follow-up of patients with atherosclerosis of lower extremities

Показатель / Parameter	Наблюдение у хирурга / Follow-up by a surgeon, n = 131		Наблюдение у кардиолога / Follow-up by a cardiologist, n = 454		p
	n	%	n	%	
Смерть / Death	17	13,0	31	6,8	0,02
Сердечная смерть / Cardiac death,	4	3,1	4	0,9	0,06
Причина не известна / Reason unknown	3	2,3	14	3,1	0,39
Нефатальный инфаркт миокарда / Nonfatal myocardial infarction	2	1,5	7	1,5	0,98
Нефатальный инсульт / Nonfatal stroke	6	4,6	1	0,2	< 0,001
Ампутация / Amputation	6	4,6	2	0,4	0,003

цереброваскулярными заболеваниями имели более низкие шансы на прием статинов высокой интенсивности по сравнению с пациентами с ишемической болезнью сердца [17].

Роль липидснижающей терапии у больных ЗПА подробно рассмотрена в обзоре A.D. Belur и соавт, в котором уделяется внимание как традиционным, так и нетрадиционным факторам риска атеросклероза, играющим важную роль в развитии и прогрессировании заболевания. Профилактические стратегии, включающие изменение образа жизни и фармакотерапию, являются основой профилактики и лечения ЗПА и его осложнений [18], что согласуется с полученными нами данными. Кардиологи могут более точно определить оптимальные стратегии лечения, включая выбор лекарственных препаратов, режима физической активности и диеты, а также контролировать показатели здоровья пациентов с ЗПА.

В исследовании T. Wittig и коллег также подчеркнута важность назначения ОМТ лицам с ЗПА. Авторы обнаружили, что больные, получавшие ОМТ после эндоваскулярной подколенной операции, имели лучшие выживаемость и свободу от ампутаций на протяжении трех лет наблюдения [19]. В нашем исследовании частота назначения ОМТ была выше у пациентов, находящихся под наблюдением кардиологов. Как показано ранее, под наблюдением кардиолога удалось добиться наибольшей степени приверженности пациентов назначенной терапии и предотвратить прогрессирование ЗПА [20], что подчеркивает оптимальность такого подхода к амбулаторному наблюдению за этими больными. Действительно, хирургические специалисты менее успешны в реализации таких программ вторичной профилактики. К примеру, ретроспективное исследование, проведенное M. Thiney и коллегами, показало, что поступление в отделение сосудистой хирургии не привело к значительному увеличению назначения ОМТ [21]. Хотя медикаментозное лечение и коррекция образа жизни рекомендуются в качестве лечения первой линии для пациентов с ЗПА, в реальной клинической практике показано, что только половина лиц до операции по поводу ЗПА получали ОМТ, однако больные, получавшие оптимальную терапию, имели меньший риск послеоперационной смертности, инфаркта миокарда и повторной госпитализации в послеоперационном периоде [22].

Результаты настоящего исследования показали, что в российских условиях диспансерное наблюдение больных кардиологами выглядит наиболее перспективным: подбор оптимальной терапии, контроль факторов риска и организация физических тренировок более привычны кардиологам, работающим на постоянной основе с когортой лиц с ишемической болезнью сердца. Клиническая значимость данного исследования видится в том, что нам удалось показать эффективность наблюдения пациентов с ЗПА в амбулаторных условиях кардиологом. По мнению экспертов, к ведению этой категории лиц должны привлекаться специалисты разных специальностей, к которым можно обращаться. Однако именно наблюдение у кардиолога позволяет в наибольшей степени реализовать существующие рекомендации по оптимальной медикаментозной терапии. Важно также, что наблюдение у кардиолога не выявило отрицательного влияния на своевременность и частоту направления больных ЗПА на реконструктивные операции на артериях нижних конечностей.

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования является его ретроспективный характер. Кроме того, были сформированы группы сравнения в когортах пациентов, проживающих в разных городах, что также могло повлиять на результаты лечения больных ЗПА. Это может ограничить возможность обобщения результатов текущего исследования. Поэтому результаты данной работы можно рассматривать как пилотный проект, и они нуждаются в подтверждении в дальнейших исследованиях.

Заключение

Результаты данного исследования подтверждают необходимость более эффективного диспансерного наблюдения пациентов с ЗПА врачами-кардиологами. Это позволит улучшить результаты лечения и снизить количество осложнений. Дальнейшие исследования в этой области могут помочь определить оптимальные стратегии диспансерного наблюдения и улучшить качество жизни пациентов с ЗПА.

Конфликт интересов

А.Н. Сумин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.В. Щеглова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Д. Медведева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Иванов, В.В. Кашталап входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН в рамках темы фундаментальных исследований НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риска развития заболеваний системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундамен-

тальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий оказания медицинской помощи в промышленном регионе Сибири».

Информация об авторах

Сумин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Щеглова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Медведева Юлия Дмитриевна, врач – сердечно-сосудистый хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4543-2459

Иванов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории эндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9070-5527

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

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

Author Information Form

Sumin Aleksey N., MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Shcheglova Anna V., PhD, Researcher, Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Medvedeva Yulia D., Cardiovascular Surgeon, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4543-2459

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

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(3):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11

2. Иванов С.В., Сумин А.Н., Казачек Я.В., Филипьев Д.Е., Гусев С.М., Малышенко Е.С., Барбараш Л.С. Пути оптимизации результатов реваскуляризации у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(3):26-35. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-26-35

3. Sumin A.N., Shcheglova A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Bypass Grafting: The Impact of Arterial Stiffness and Multifocal Atherosclerosis. J Clin Med. 2022;11(15):4585. doi: 10.3390/jcm11154585.

4. Smilowitz N.R., Cornwell M., Offerman E.J., Rockman C.B., Shah S.H., Newman J.D., Ruggles K., Voora D., Berger J.S. Risk factors, transcriptomics, and outcomes of myocardial injury following lower extremity revascularization. Sci Rep. 2022;12(1):6718. doi: 10.1038/s41598-022-10241-9.

5. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., Williams L.J., Mensah G.A., Criqui M.H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.

6. Evans P., Sobieszczyk P., Eisenhauer A.C., Ostrowski S., Todoran T.M., Kinlay S. Risk of Mortality Related to Recurrent Limb Events After Endovascular Revascularization of the Superficial Femoral Artery for Peripheral Artery Disease: The Boston Femoral Artery Endovascular Revascularization Outcomes (Boston FAROUT) Study. Am J Cardiol. 2023;205:425-430. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.172.

7. Boyd S., Dittman J.M., Tse W., Lavingia K.S., Amendola M.F. Modern Lower Extremity Bypass Outcomes by Anesthesia Type in the Veteran Population. Ann Vasc Surg. 2022;80:187-195. doi: 10.1016/j.avsg.2021.08.028.

8. He J.J., Horns J.J., Kraiss L.W., Smith B.K., Griffin C.L., DeMartino R.R., Sarfati M.R., Brooke B.S. High-intensity statin therapy reduces risk of amputation and reintervention among patients undergoing lower extremity bypass for chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2023;77(2):497-505. doi: 10.1016/j.jvs.2022.09.007.

9. Cai M., Xie Y., Bowe B., Gibson A.K., Zayed M.A., Li T., Al-Aly Z. Temporal Trends in Incidence Rates of Lower Extremity Amputation and Associated Risk Factors Among Patients Using Veterans Health Administration Services From 2008 to 2018. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2033953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33953.

10. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

11. Saxon J.T., Safley D.M., Mena-Hurtado C., Heyligers J., Fitridge R., Shishehbor M., Spertus J.A., Gosch K., Patel M.R., Smolderen K.G. Adherence to Guideline-Recommended Therapy-Including Supervised Exercise Therapy Referral-Across Peripheral Artery Disease Specialty Clinics: Insights From the International PORTRAIT Registry. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e012541. doi: 10.1161/JAHA.119.012541.

12. Hua S., Isasi C.R., Kizer J.R., Matsushita K., Allison M.A., Tarraf W., Qi Q., Ponce S.G., Daviglus M., Kaplan R.C. Underuse of Cardiovascular Medications in Individuals With Known Lower Extremity Peripheral Artery Disease: HCHS/SOL. J Am Heart Assoc. 2020;9(16):e015451. doi: 10.1161/JAHA.119.015451.

13. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Корок Е.В. Сравнительное исследование результатов трехлетнего наблюдения у кардиологов и хирургов пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(5):690-696. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-5-690-696

14. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C.Jr., Goto S., Ohman E.M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M.A., Bhatt D.L.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J. 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.

15. Lo H.Y., Lin Y.S., Lin D.S., Lee J.K., Chen W.J. Association of Statin Therapy With Major Adverse Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With End-stage Kidney Disease and Peripheral Artery Disease Receiving Maintenance Dialysis. JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2229706. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29706.

16. Kim G.S., Seo J., Kim B.G., Jin M.N., Lee H.Y., Kim B.O., Byun Y.S. Impact of Statin Treatment Intensity after Endovascular Revascularization on Lower Extremity Peripheral Artery Disease. Yonsei Med J. 2022;63(4):333-341. doi: 10.3349/ymj.2022.63.4.333.

17. Navar A.M., Kolkailah A.A., Gupta A., Gillard K.K., Israel M.K., Wang Y., Peterson E.D. Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322 153 Patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2023;16(8):533-543. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009787.

18. Belur A.D., Shah A.J., Virani S.S., Vorla M., Kalra D.K. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. J Clin Med. 2022;11(16):4872. doi: 10.3390/jcm11164872.

19. Wittig T., Pflug T., Schmidt A., Scheinert D., Steiner S. Impact of Optimal Medical Therapy on Reintervention and Survival Rates after Endovascular Infrapopliteal Revascularization. J Clin Med. 2023;12(15):5146. doi: 10.3390/jcm12155146.

20. Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Барбараш Л.С. Пути снижения риска прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей с позиции кардиолога. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.2021;10(1):55-64. doi.10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64.

21. Thiney M., Della Schiava N., Feugier P., Lermusiaux P., Ninet J., Millon A., Long A. How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Ann Vasc Surg. 2017;40:85-93. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.030.

22. Howard R., Albright J., Powell C., Osborne N., Corriere M., Laveroni E., Sukul D., Goodney P., Henke P. Underutilization of medical management of peripheral artery disease among patients with claudication undergoing lower extremity bypass. J Vasc Surg. 2022;76(4):1037-1044.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2022.05.016.

REFERENCES

1. Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Zhuchkova E.A., Barbarash O.L. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;(3):4-11. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-4-11 (In Russian)

2. Ivanov S.V., Sumin A.N., Kazachek Y.V., Philipiev D.E., Gusev S.M., Malyshenko E.S., Barbarash L.S. Options for revascularization outcomes optimization in patients with polyvascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013;(3):26-35. doi:10.17802/2306-1278-2013-3-26-35 (In Russian)

3. Sumin A.N., Shcheglova A.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Long-Term Prognosis after Coronary Artery Bypass Grafting: The Impact of Arterial Stiffness and Multifocal Atherosclerosis. J Clin Med. 2022;11(15):4585. doi: 10.3390/jcm11154585.

4. Smilowitz N.R., Cornwell M., Offerman E.J., Rockman C.B., Shah S.H., Newman J.D., Ruggles K., Voora D., Berger J.S. Risk factors, transcriptomics, and outcomes of myocardial injury following lower extremity revascularization. Sci Rep. 2022;12(1):6718. doi: 10.1038/s41598-022-10241-9.

5. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., Aboyans V., Denenberg J.O., McDermott M.M., Norman P.E., Sampson U.K., Williams L.J., Mensah G.A., Criqui M.H. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013;382(9901):1329-40. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.

6. Evans P., Sobieszczyk P., Eisenhauer A.C., Ostrowski S., Todoran T.M., Kinlay S. Risk of Mortality Related to Recurrent Limb Events After Endovascular Revascularization of the Superficial Femoral Artery for Peripheral Artery Disease: The Boston Femoral Artery Endovascular Revascularization Outcomes (Boston FAROUT) Study. Am J Cardiol. 2023;205:425-430. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.172.

7. Boyd S., Dittman J.M., Tse W., Lavingia K.S., Amendola M.F. Modern Lower Extremity Bypass Outcomes by Anesthesia Type in the Veteran Population. Ann Vasc Surg. 2022;80:187-195. doi: 10.1016/j.avsg.2021.08.028.

8. He J.J., Horns J.J., Kraiss L.W., Smith B.K., Griffin C.L., DeMartino R.R., Sarfati M.R., Brooke B.S. High-intensity statin therapy reduces risk of amputation and reintervention among patients undergoing lower extremity bypass for chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2023;77(2):497-505. doi: 10.1016/j.jvs.2022.09.007.

9. Cai M., Xie Y., Bowe B., Gibson A.K., Zayed M.A., Li T., Al-Aly Z. Temporal Trends in Incidence Rates of Lower Extremity Amputation and Associated Risk Factors Among Patients Using Veterans Health Administration Services From 2008 to 2018. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2033953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33953.

10. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.

11. Saxon J.T., Safley D.M., Mena-Hurtado C., Heyligers J., Fitridge R., Shishehbor M., Spertus J.A., Gosch K., Patel M.R., Smolderen K.G. Adherence to Guideline-Recommended Therapy-Including Supervised Exercise Therapy Referral-Across Peripheral Artery Disease Specialty Clinics: Insights From the International PORTRAIT Registry. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e012541. doi: 10.1161/JAHA.119.012541.

12. Hua S., Isasi C.R., Kizer J.R., Matsushita K., Allison M.A., Tarraf W., Qi Q., Ponce S.G., Daviglus M., Kaplan R.C. Underuse of Cardiovascular Medications in Individuals With Known Lower Extremity Peripheral Artery Disease: HCHS/SOL. J Am Heart Assoc. 2020;9(16):e015451. doi: 10.1161/JAHA.119.015451.

13. Barbarash L.S., Sumin A.N., Medvedeva Y.D., Korok E.V. Comparative Study of the Results of a Three-year Observation of Cardiologists and Surgeons in Patients with Peripheral Atherosclerosis. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(5):690-696. doi:10.20996/1819- 6446-2019-15-5-690-696 (In Russian)

14. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P., Eagle K.A., Smith S.C.Jr., Goto S., Ohman E.M., Elbez Y., Sritara P., Baumgartner I., Banerjee S., Creager M.A., Bhatt D.L.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. Eur Heart J. 2014;35(41):2864-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu080.

15. Lo H.Y., Lin Y.S., Lin D.S., Lee J.K., Chen W.J. Association of Statin Therapy With Major Adverse Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With End-stage Kidney Disease and Peripheral Artery Disease Receiving Maintenance Dialysis. JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2229706. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.29706.

16. Kim G.S., Seo J., Kim B.G., Jin M.N., Lee H.Y., Kim B.O., Byun Y.S. Impact of Statin Treatment Intensity after Endovascular Revascularization on Lower Extremity Peripheral Artery Disease. Yonsei Med J. 2022;63(4):333-341. doi: 10.3349/ymj.2022.63.4.333.

17. Navar A.M., Kolkailah A.A., Gupta A., Gillard K.K., Israel M.K., Wang Y., Peterson E.D. Gaps in Guideline-Based Lipid-Lowering Therapy for Secondary Prevention in the United States: A Retrospective Cohort Study of 322 153 Patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2023;16(8):533-543. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009787.

18. Belur A.D., Shah A.J., Virani S.S., Vorla M., Kalra D.K. Role of Lipid-Lowering Therapy in Peripheral Artery Disease. J Clin Med. 2022;11(16):4872. doi: 10.3390/jcm11164872.

19. Wittig T., Pflug T., Schmidt A., Scheinert D., Steiner S. Impact of Optimal Medical Therapy on Reintervention and Survival Rates after Endovascular Infrapopliteal Revascularization. J Clin Med. 2023;12(15):5146. doi: 10.3390/jcm12155146.

20. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Approaches to reduce the risk of progression of peripheral artery disease from the standpoint of a cardiologist. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(1):55-64. doi.10.17802/2306-1278-2021-10-1-55-64. (In Russian)

21. Thiney M., Della Schiava N., Feugier P., Lermusiaux P., Ninet J., Millon A., Long A. How Admission to a Vascular Surgery Department Improves Medical Treatment in Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. Ann Vasc Surg. 2017;40:85-93. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.030.

22. Howard R., Albright J., Powell C., Osborne N., Corriere M., Laveroni E., Sukul D., Goodney P., Henke P. Underutilization of medical management of peripheral artery disease among patients with claudication undergoing lower extremity bypass. J Vasc Surg. 2022;76(4):1037-1044.e2. doi: 10.1016/j.jvs.2022.05.016.

Для цитирования: *Сумин А.Н., Щеглова А.В., Медведева Ю.Д., Иванов С.В., Каштапал В.В., Барбараш О.Л. Амбулаторное наблюдение пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей: перспективные пути улучшения результатов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 129-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-129-137*

To cite: *Sumin A.N., Shcheglova A.V., Medvedeva Yu.D., Ivanov S.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Outpatient follow-up of patients with atherosclerosis of lower extremities: promising ways to improve results. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 129-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-129-137*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143
ONLINE

НАРУШЕНИЕ СЛУХОРЕЧЕВОЙ ПАМЯТИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

А.А. Румянцева[1], В.А. Каменева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

Основные положения

• Обзор научной литературы дает возможность новой постановки вопроса о когнитивных нарушениях пациентов с врожденными пороками сердца. Выдвигаются обобщенные утверждения о том, что когнитивные и поведенческие навыки у детей с врожденными пороками сердца встречаются часто, но степень их выраженности и траектория развития зависят от подтипа патологии.

Цель	Изучить особенности слухоречевой памяти у младших школьников, перенесших хирургическую коррекцию врожденных пороков сердца (ВПС).
Материалы и методы	Исследована группа из 104 детей от 7 до 10 лет, оперированных в условиях искусственного кровообращения в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в 2019–2022 гг. Изучены анамнез, клиническая и гемодинамическая картина, риск смертности от оперативного вмешательства по шкале RACHS, оценена слухоречевая память по методическому пособию Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной (блок 1 – серия 3, блок 2 – серия 1) через год после оперативного вмешательства.
Результаты	Все дети исследуемой группы имели I степень хронической сердечной недостаточности и II функциональный класс на момент госпитализации. Через год после операции отмечено купирование симптомов сердечной недостаточности и отсутствие нарушений внутрисердечной гемодинамики, однако у 80% детей обнаружено снижение слухоречевой памяти.
Заключение	Помимо стандартных методов обследования детей с ВПС необходимо внедрение комплексного междисциплинарного подхода, в том числе с изучением нейрокогнитивного статуса после оперативного вмешательства.

Ключевые слова	Врожденный порок сердца • Детская кардиохирургия • Когнитивная лингвистика • Слухоречевая память

Поступила в редакцию: *28.11.2023;* ***поступила после доработки:*** *15.02.2024;* ***принята к печати:*** *01.03.2024*

AUDITORY AND VERBAL MEMORY DISORDER IN YOUNG SCHOOLCHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

A.A. Rumiantseva[1], V.A. Kameneva[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The presented literature review points to new questions associated with cognitive impairment in patients with congenital heart defects. We propose that cognitive and behavioral impairments in patients with CHD are common, but their development trajectory and degree of severity depend on the CHD subtype.

Для корреспонденции: *Александра Александровна Румянцева, anikaa@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Aleksandra A. Rumiantseva, anikaa@kemcardio.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To study the features of auditory and verbal memory in young schoolchildren who underwent cardiac surgery.
Methods	The study included 104 children from 7 to 10 years old, who underwent on-pump cardiac surgery for congenital heart defects at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases in the period from 2019 to 2022. We analyzed anamnesis data, clinical and hemodynamic picture, the risk of mortality from surgery according to the RACHS scale, and assessed the auditory and verbal memory according using methodical manual by T.A. Fotekova and T.V. Akhutina (block 1 series 3, block 2 series 1) during 1-year follow up.
Results	All children had presented with stage I chronic heart failure (functional class II) at the time of hospitalization. The outcome of surgery was mostly positive a year after the surgery: children had no heart failure symptoms or hemodynamic disorders, however, 80% of children had auditory and verbal memory impairments.
Conclusion	In addition to standard methods of examining children with congenital heart disease, it is necessary to introduce a comprehensive interdisciplinary approach that would include the assessment of neurocognitive status before and after surgery.
Keywords	Congenital heart defects • Cardiac surgery • Cognitive linguistics • Auditory and verbal memory

Received: *28.11.2023;* ***received in revised form:*** *15.02.2024;* ***accepted: 0****1.03.2024*

Введение

В настоящее время более 90% младенцев с врожденными пороками сердца (ВПС) доживают до зрелого возраста [1]. Многие выжившие после коррекции впоследствии сталкиваются с целым рядом ограничений и подвержены риску значительных осложнений по мере взросления, включая сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, специфические проблемы, связанные с пороком [2, 3]. Исследователи все больше внимания уделяют оценке отдаленных результатов коррекции ВПС [4].

Отмечено, что нет точных данных о том, есть ли специфический профиль нарушений когнитивных и исполнительных функций и как на него влияет тяжесть ВПС. Существует мнение, согласно которому исполнительные функции связаны не только с когнитивными или эмоциональными навыками и способностями детей, но также с поведенческими и социальными [5]. Как сообщают M. Feldmann и коллеги, исполнительные функции (EF) – зонтичный термин для обозначения многомерного набора когнитивных и поведенческих навыков высшего порядка, которые являются ключевыми для поведения, направленного на достижение цели. Однако набор функций, рассматриваемых как EF, окончательно не определен, а терминология и базовое определение варьируются между различными батареями нейропсихологических тестов [6].

Ряд исследователей считают, что к исполнительным функциям следует относить когнитивные способности, контролирующие эмоции, мысли и действия человека. Исполнительные функции помогают детям развивать приобретенные навыки командной работы, принятия решений, решения проблем, адаптивности и осознания эмоций. Если страдают исполнительные функции, то у детей возникают проблемы не только с контролем эмоций, но и с соблюдением школьного режима эмоций, запоминанием не только учебного материала, но и заданий, фокусировкой внимания и др. [6]. Так, нарушения исполнительных функций можно рассматривать как типичную характеристику развития нервной системы, связанную с ВПС [7].

В ранее проведенных нами исследованиях мы доказали, что дети с ВПС имеют те или иные нарушения когнитивного статуса как до-, так и после вмешательства [8, 9]. В настоящем исследовании мы оценили непосредственно слухоречевую память как проявление когнитивного статуса в послеоперационном периоде.

Цель исследования – изучить особенности слухоречевой памяти у младших школьников через год после коррекции врожденных пороков сердца.

Материалы и методы

Исследование проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) в 2019–2022 гг. Все дети наблюдались с момента госпитализации и через год после кардиохирургического вмешательства и были включены в исследование с письменного согласия родителей или иных законных представителей, одобренного локальным этическим комитетом учреждения. Кри-

териями включения служили возраст пациента от 7 до 10 лет и наличие ВПС, требовавшего радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения. Дети с пороками сердца, требовавшими паллиативного или эндоваскулярного вмешательства, а также с генетическими, хромосомными заболеваниями и коморбидностью не вошли в настоящее исследование.

На первом этапе проведено проспективное исследование детей, госпитализированных в кардиохирургическое отделение с целью подготовки к оперативному вмешательству. Изучены анамнез, клиническая картина (степень хронической сердечной недостаточности и функциональный класс) и гемодинамические особенности порока сердца по данным эхокардиографии. На основе собранных данных согласно критериям включения и исключения сформирована группа из 104 детей (*таблица*).

Все дети исследуемой группы имели I степень хронической сердечной недостаточности и II функциональный класс. В дальнейшем всем детям выполнена радикальная коррекция порока сердца в условиях искусственного кровообращения. С целью оценки сложности оперативного вмешательства использована шкала RACHS, косвенно позволяющая оценить тяжесть самого порока на основании сложности предстоящего оперативного вмешательства. Система оценки имеет 6 градаций, расположенных по степени возрастания риска смертности от оперативного вмешательства. Все пороки сердца, вошедшие в настоящее исследование, имели риск по шкале RACHS 2.

Второй этап исследования также был полностью проспективным и включал оценку клинико-гемодинамической картины ребенка через год после оперативного вмешательства. На этом же этапе оценена слухоречевая память по методическому пособию Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной [8].

Методика состоит из двух разделов, первый из которых направлен на исследование устной речи (экспрессивной и рецептивной). Блок включает несколько серий, часть из которых в свою очередь направлена на исследование слухоречевой памяти.

Характеристика исследуемых детей
Characteristics of the studied children

Типы ВПС / Types of CHD	n
Септальные дефекты / Septal defects	90
Атриовентрикулярная коммуникация (неполная форма) / Atrioventricular canal defect (incomplete)	7
Коарктация аорты / Coarctation	4
Недостаточность клапанов (МК, ТК) / Valve failure (MV, TV)	2
Средний возраст, лет / Mean age, years	8,2

Примечание: *ВПС – врожденный порок сердца; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.*
Note: *CHD – congenital heart defect; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve.*

Первый блок (исследование экспрессивной речи) включает серию № 3, состоящую из пяти проб на повторение предложений разного словонаполнения и грамматической сложности. Известно, что ребенок может воспроизвести предложение того уровня грамматической сложности, которым он овладел в собственной речи [8]. Как и большинство проб, эти задания носят комплексный характер. На успешность их выполнения влияют объем вербального материала, качество слухового восприятия и слухоречевая память [8]. Среди типичных ошибок при выполнении этой группы заданий – вербальные и литеральные парафазии, поиск слов и трудности удержания смысловой программы [8].

Второй блок методики направлен на исследование рецептивной речи, первая серия которого включает четыре вида заданий по 10 проб в каждом: пробы на понимание далеких по значению и звучанию слов, обозначающих названия предметов или действий. Эти пробы позволяют определить недостаточность акустического анализа, слабость слухоречевой памяти (нарушения как объема, так и порядка удержания элементов), трудности семантической дифференциации слов [8].

Данная методика помогает выявить общие нарушения речи и задержку речевого развития. Общие нарушения речи – это патологическое состояние, при котором нарушено формирования всех речевых аспектов: произношения звуков, использования слов и построения предложений. Задержка речевого развития – это группа расстройств, при которых освоение навыков устной и зачастую письменной речи происходит позднее возрастной нормы.

По данным сериям и блокам, а именно третьей серии из первого блока и первой серии из второго блока, исследована слухоречевая память в настоящей работе.

Результаты

При изучении клинико-гемодинамической картины через год после оперативного вмешательства отмечена положительная динамика: большинство детей не имели признаков сердечной недостаточности и относились к I функциональному классу по толерантности к физическим нагрузкам, что означает хороший результат операции. По данным эхокардиографии у детей не выявлены нарушения внутрисердечной гемодинамики: отсутствовали ремоделирование миокарда (дилатация или гипертрофия полостей), остаточные сбросы или шовные шунты, что также указывает на положительный результат хирургической коррекции.

Однако клинические данные не совпадали с полученными результатами исследования слухоречевой памяти. Так, лишь 20% детей не имели каких-либо отклонений со стороны исследуемой когнитивной функции, 80% показали неудовлетво-

рительные результаты: у 44% лиц отмечены общие речевые нарушения, у 36% – задержка речевого развития (*рисунок*). При этом связи между уровнем речи и видом ВПС не обнаружено.

Поскольку методика позволяет выявить нарушения речевых навыков в целом, мы детально изучили выполнение тех проб, которые направлены на оценку слухоречевой памяти.

Третья серия первого блока показала, что у детей с общими нарушениями речи были отмечены такие ошибки, как нарушенный порядок слов, пропуск одного члена предложения и негрубые аграмматизмы; у детей с задержкой речевого развития – грубые аграмматизмы и парагаграмматизмы и пропуск сразу нескольких членов предложения. При выполнении первой серии второго блока дети чаще всего допускали один или несколько переспросов, что увеличивало время выполнения задания и вероятность изменения порядка слов и означало наличие общих нарушений речи.

Поскольку методика в первую очередь направлена на выявление отклонений со стороны речевых навыков ребенка, она не подразумевает градации нарушения памяти. В то же время включенные в методику блоки позволяют изучать уровень слухоречевой памяти и сделать заключение о том, что 80% детей настоящего исследования с общими нарушениями речи или задержкой речевого развития также имели ухудшение слухоречевой памяти.

Обсуждение

Слуховая (слухоречевая) память – процесс восприятия информации, предъявляемой устно, ее обработка, удержание с последующим припоминанием. Большинство исследователей едины во мнении, согласно которому слухоречевая память – ключевой процесс психической деятельности человека, который обусловливает развитие «мыслительных процессов, мотивов поведения, в том числе письма и чтения» [9]. Слуховая (слухоречевая) память – «вид образной памяти, связанный с деятельностью слухового анализатора и направленный на запоминание звуков: музыки, шумов, речи и т. д.» [10].

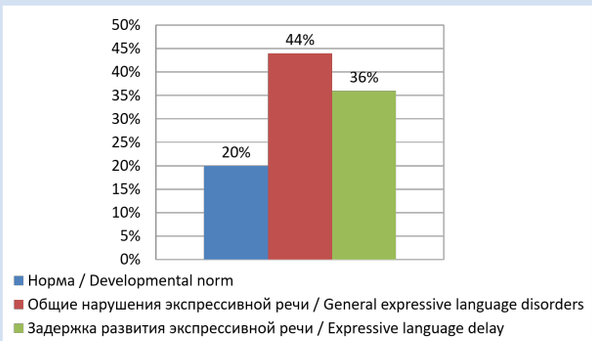
Вопросы, связанные со слухоречевой памятью, в определенной степени обусловливающей продуктивную реализацию исполнительных функций у детей с различными типами ВПС, требуют тщательного анализа. Обзор научной литературы показал отсутствие работ, посвященных изучению нарушений слухоречевой памяти у детей с ВПС.

В настоящем исследования наблюдались дети, оперированные по поводу ВПС, в течение года, но даже после оперативного вмешательства без каких-либо послеоперационных осложнений и в условиях полного восстановления клинической картины нейрокогнитивный статус продолжал страдать. Методика не является специфической для изучения памяти и преимущественно направлена на исследование речевых навыков ребенка. Лишь несколько серий позволяют изучить уровень слухоречевой памяти, но полученные результаты свидетельствуют о необходимости углубленного изучения данной функции нейрокогнитивного статуса.

Пока в литературе представлены лишь общие данные о том, что часто у таких детей после операции страдают память [7, 11–13] и интеллектуальная деятельность в целом [14]. В исследовании A. Mani и коллег приводятся обобщенные данные о нарушениях визуальной и слухоречевой памяти у детей с ВПС, перенесших хирургическое и интервенционное лечение, и у сопоставимых по возрасту представителей контрольной группы без соответствующих вмешательств. Исследователи пришли к выводу, что исполнительная функция в области объема памяти и устойчивого внимания была ниже в группе хирургических вмешательств ($p < 0,05$). Обе группы детей имели более низкие гибкость и способность к запоминанию, простую и сложную рабочую память, зрительное внимание и эффективность простого и сложного избирательного внимания ($p < 0,05$) [15].

В работе A.R. Cassidy и соавт. отмечено, что дети и подростки с критическим цианотическим врожденным пороком сердца подвержены риску развития дефицита исполнительных функций [16], к которым, как уже определено, относятся особенности запоминания.

В настоящее исследование вошли дети с относительно простыми врожденными пороками сердца, не требовавшими оперативного вмешательства в течение первых дней, недель и месяцев жизни. Об этом позволяет утверждать I степень хронической сердечной недостаточности, II функциональный класс и риск 2 по шкале RACHS. Такие поздние по возрасту операции были обусловлены прежде всего поздней диагностикой и отсутствием скринингового обследования в течение первого года жизни. Кроме того, зачастую подобные пороки сердца длительное время протекают без выраженной симптоматики сердечной недостаточности, что мы и наблюдали в нашем исследовании.



Уровень развития речи у детей, перенесших коррекцию ВПС, через год после вмешательства
Speech development in children a year after cardiac surgery

В выборку не вошли дети с цианотичными пороками сердца, так как методика имеет возрастные ограничения, а пороки сердца с подобным нарушением гемодинамики требуют оперативного лечения сразу после рождения либо в течение первого года жизни ребенка. Однако изучение нейрокогнитивного статуса детей с ацианотичными пороками, то есть без нарушений внутрисердечной гемодинамикой с десатурацией ниже 95%, которые и вошли в настоящее исследование, уже показало отклонения, а именно нарушения со стороны речевых навыков и слухоречевой памяти, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде на фоне нормализации клинической картины и гемодинамики. Сложно сказать, что именно послужило триггером ухудшения памяти – нарушения, связанные с самим врожденным пороком сердца, длительное персистирующее ремоделирование миокарда или оперативное вмешательство (искусственное кровообращение, применение медикаментозной терапии, анестетиков), но данный феномен, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Заключение

Обследование детей с ВПС происходит по стандартной схеме, которая включает сбор анамнеза, оценку клинической картины и инструментальное обследование для определения сроков и объема оперативного вмешательства. Однако полученные результаты показали необходимость комплексного междисциплинарного подхода – с изучением нейрокогнитивного статуса после оперативного вмешательства и вовлечением в лечебный процесс специалистов немедицинского профиля (педагогов, лингвистов, логопедов) – для улучшения результатов оперативного вмешательства в отдаленном периоде и восстановления качества жизни в целом. Кроме того, целесообразно изучать когнитивный статус ребенка с ВПС и до операции с целью определения предикторов развития когнитивного дефицита и уточнения вклада как самого порока сердца, так и непосредственного оперативного вмешательства в развитие тех или иных нарушений когнитивных функций.

Конфликт интересов

А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Каменева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-28-00002 «Проблема когнитивно-дискурсивной параметризации медицинского дискурса пациентов с ВПС (врожденным пороком сердца) в кардиохирургическом стационаре»).

Информация об авторах

Румянцева Александра Александровна, кандидат медицинских наук врач – детский кардиолог отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Каменева Вероника Александровна, доктор филологических наук профессор кафедры педагогики и психологии института образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Author Information Form

Rumiantseva Aleksandra A., PhD, Pediatric Cardiologist at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Kameneva Veronika A., PhD, Professor at the Department of Pedagogy and Psychology, Institute of Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moons P., Bovijn L., Budts W., Belmans A., Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation. 20100;122(22):2264-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343.

2. Хайретдинова Т.Б., Хабибуллина А.Р., Шайбакова Л.Р., Онегов Д.В., Хабибуллин И.М. Нервно-психическое и физическое развитие детей раннего возраста после хирургической коррекции врожденных септальных пороков сердца. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. 94(2):23–26.

3. Amedro P., Dorka R., Moniotte S., Guillaumont S., Fraisse

A., Kreitmann B., Borm B., Bertet H., Barrea C., Ovaert C., Sluysmans T., De La Villeon G., Vincenti M., Voisin M., Auquier P., Picot M.C. Quality of life of children with congenital heart diseases: a multicenter controlled cross-sectional study. Pediatr Cardiol. 2015;36(8):1588–1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x.

4. Opić P., Roos-Hesselink J.W., Cuypers J.A., Witsenburg M., van den Bosch A., van Domburg R.T., Bogers A.J., Utens E.M. Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: a 30- to 43-year follow-up in a unique cohort. Cardiol Young. 2016;26(3):547-55. doi: 10.1017/S1047951115000700.

5. McKenna R., Rushe T., Woodcock K.A. Informing the structure of executive function in children: a meta-analysis of functional neuroimaging data. Front Hum Neurosci. 2017;11:154. doi:10.3389/fnhum.2017.00154

6. Feldmann M., Bataillard C., Ehrler M., Ullrich C., Knirsch W., Gosteli-Peter M.A., Held U., Latal B. Cognitive and Executive Function in Congenital Heart Disease: A Meta-analysis. Pediatrics. 2021;148(4):e2021050875. doi: 10.1542/peds.2021-050875.

7. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? Cardiol Young. 2015;25(7):1238–1246. doi:10.1017/S1047951115001134

8. Пылаева Н.М., Ахутина Т.В. Нейропсихология и школа. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2012. 2:116–122.

9. Румянцева А.А., Игишева Л.Н., Каменева В.А. Лингво-когнитивные нарушения у пациентов 4–6 лет с врожденными пороками сердца до и после оперативного вмешательства. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(2):14-23. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-14-23

10. Игишева Л.Н., Аникеенко А.А., Шмулевич С.А., Сизова И.Н. К вопросу комплексной оценке здоровья детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4S): 42-50. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50

11. Анохина А.С., Шипачева Т.А. Исследование слухоречевой памяти у детей младшего школьного возраста с ЗПР. Проблемы современного педагогического образования. 2021;71(1):14–16.

12. Антошечкина Г.К., Литвинова А.Г., Верхотурова Н.Ю. Особенности слухоречевой памяти учащихся младшего школьного возраста с задержкой психического развития. Мир науки. Педагогика и психология. 2019; 7(5): 40. 13. Calderon J., Bellinger D.C., Hartigan C., Lord A., Stopp C., Wypij D., Newburger J.W. Improving neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: protocol for a randomised controlled trial of working memory training. BMJ Open. 2019;9(2):e023304. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023304.

14. Calderon J., Wypij D., Rofeberg V., Stopp C., Roseman A., Albers D., Newburger J.W., Bellinger D.C. Randomized Controlled Trial of Working Memory Intervention in Congenital Heart Disease. J Pediatr. 2020;227:191-198.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.038.

15. Mani A., Nasiri M., Amoozgar H., Amirghofran A.A., Nejati V. Comparing executive function between surgically and interventionally treated children with congenital heart disease. Iran J Pediatr. 2022;32(6):e128179. doi:10.5812/ijp-128179

16. Cassidy A.R., White M.T., DeMaso D.R., Newburger J.W., Bellinger D.C. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. J Int Neuropsychol Soc. 2015;21(1):34-49. doi: 10.1017/S1355617714001027.

REFERENCES

1. Moons P., Bovijn L., Budts W., Belmans A., Gewillig M. Temporal trends in survival to adulthood among patients born with congenital heart disease from 1970 to 1992 in Belgium. Circulation. 20100;122(22):2264-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946343.

2. Khayretdinova TB, Habibullina AR, Shaybakova LR, Onegov D.V., Habibullin I.M.. Neuropsychic and physical development of young children after surgical correction of congenital septal heart malformations. Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky. 2015;94(2):23–26. (In Rissian)

3. Amedro P., Dorka R., Moniotte S., Guillaumont S., Fraisse A., Kreitmann B., Borm B., Bertet H., Barrea C., Ovaert C., Sluysmans T., De La Villeon G., Vincenti M., Voisin M., Auquier P., Picot M.C. Quality of life of children with congenital heart diseases: a multicenter controlled cross-sectional study. Pediatr Cardiol. 2015;36(8):1588–1601. doi: 10.1007/s00246-015-1201-x.

4. Opić P., Roos-Hesselink J.W., Cuypers J.A., Witsenburg M., van den Bosch A., van Domburg R.T., Bogers A.J., Utens E.M. Longitudinal development of psychopathology and subjective health status in CHD adults: a 30- to 43-year follow-up in a unique cohort. Cardiol Young. 2016;26(3):547-55. doi: 10.1017/S1047951115000700.

5. McKenna R., Rushe T., Woodcock K.A. Informing the structure of executive function in children: a meta-analysis of functional neuroimaging data. Front Hum Neurosci. 2017;11:154. doi:10.3389/fnhum.2017.00154

6. Feldmann M., Bataillard C., Ehrler M., Ullrich C., Knirsch W., Gosteli-Peter M.A., Held U., Latal B. Cognitive and Executive Function in Congenital Heart Disease: A Meta-analysis. Pediatrics. 2021;148(4):e2021050875. doi: 10.1542/peds.2021-050875.

7. Calderon J., Bellinger D.C. Executive function deficits in congenital heart disease: why is intervention important? Cardiol Young. 2015;25(7):1238–1246. doi:10.1017/S1047951115001134

8. Pylaeva NM, Akhutina TV. Neiropsikhologiya i shkola. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya. 2012;(2):116–122. (In Russian)

9. Rumiantseva A.A., Igisheva L.N., Kameneva V.A. Linguistic and cognitive disorders in 4-6 years old patients with congenital heart defects before and after surgical correction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(2):14-23. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-14-23 (In Russian)

10. Igisheva L.N., Anikeenko A.A., Shmulevich S.A., Sizova I.N. To the issue of the health comprehensive assessment of children who underwent surgical correction of congenital heart diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019; 8 (4S): 42-50. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4S-42-50 (In Russian)

11. Anokhina AS, Shipacheva TA. Hearing memory study in children of primary school age with ZPR. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya. 2021;71(1):14–16. (In Russian)

12. Antoshechkina GK, Litvinova AG, Verkhoturova NY. Features of the auditory-speech memory of students of primary school age with mental retardation. Mir nauki. Pedagogika i psikhologiya. 2019;7(5):40. (In Russian)

13. Calderon J., Bellinger D.C., Hartigan C., Lord A., Stopp C., Wypij D., Newburger J.W. Improving neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: protocol for a randomised controlled trial of working memory training. BMJ Open. 2019;9(2):e023304. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023304.

14. Calderon J., Wypij D., Rofeberg V., Stopp C., Roseman A., Albers D., Newburger J.W., Bellinger D.C. Randomized Controlled Trial of Working Memory Intervention in Congenital Heart Disease. J Pediatr. 2020;227:191-198.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.038.

15. Mani A., Nasiri M., Amoozgar H., Amirghofran A.A., Nejati V. Comparing executive function between surgically and interventionally treated children with congenital heart disease. Iran J Pediatr. 2022;32(6):e128179. doi:10.5812/ijp-128179

16. Cassidy A.R., White M.T., DeMaso D.R., Newburger J.W., Bellinger D.C. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. J Int Neuropsychol Soc. 2015;21(1):34-49. doi: 10.1017/S1355617714001027.

Для цитирования: *Румянцева А.А., Каменева В.А. Нарушение слухоречевой памяти у младших школьников с врожденными пороками сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 138-143. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143*

To cite: *Rumiantseva A.A., Kameneva V.A. Auditory and verbal memory disorder in young schoolchildren with congenital heart defects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 138-143. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143*

УДК 004.891.3
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-144-151

ONLINE

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ OBJECT DETECTION В ЗАДАЧЕ ОБНАРУЖЕНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ТОЧЕК АОРТОГРАФИИ

В.В. Лаптев, Н.А. Кочергин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Практическая значимость работы заключается в следующем: представленная система визуализации данных аортографии является эффективным инструментом визуального ассистирования хирургу при проведении вмешательства, поддерживающая режим работы в реальном времени. Предложенный алгоритм предварительной обработки данных, повышающий качество изображения с минимальными затратами производительности, дополняет систему визуализации, позволяя достигнуть наилучшего результата.

Цель	Разработка системы визуального ассистирования хирургу при проведении транскатетерной имплантации аортального клапана.
Материалы и методы	Для решения поставленной задачи использован собственный набор данных, состоящий из 35 видеозаписей проведения процедуры вмешательства. В основе системы визуализации лежит подход обнаружения ключевых точек аортографии, базирующийся на технологии Object detection, с применением искусственных нейронных сетей семейства YOLO. Для достижения наилучшего результата в работе предложен метод улучшения качества входных данных посредством использования сверточных нейронных сетей, а именно технологии Autoencoder.
Результаты	Установлено, что модель сверточного автоэнкодера способна восстановить информативность зашумленного входного изображения с 40 до 75%, что в свою очередь позволяет повысить точность обнаружения объектов на изображении. Представленная система отслеживания в режиме реального времени для облегчения процедур транскатетерной имплантации аортального клапана имеет конечную точность по метрике качества MAP – 51,9%. Система визуального ассистирования может распознавать и отслеживать ключевые точки, указывающие на расположение корня аорты, системы доставки и протеза клапана сердца во время операции. Представленная система визуализации данных аортографии является эффективным инструментом визуального ассистирования хирургу при проведении вмешательства, поддерживающая режим работы в реальном времени.
Заключение	Предложенный алгоритм предварительной обработки данных, повышающий качество изображения с минимальными затратами производительности, дополняет систему визуализации, позволяя достигнуть наилучшего результата.
Ключевые слова	Машинное обучение • Обнаружение объектов • Детектирование • Ключевые точки • Аортальный клапан

Поступила в редакцию: *28.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *05.11.2023;* ***принята к печати:*** *18.12.2023*

APPLICATION OF OBJECT DETECTION TECHNOLOGY IN AORTOGRAPHY KEYPOINT TRACKING

V.V. Laptev, N.A. Kochergin

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

Highlights

• The practical significance of the work lies in the fact that the presented aortography data visualization

Для корреспонденции: *Владислав Витальевич Лаптев, lptwlad1@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002*
Corresponding author: *Vladislav V. Laptev, lptwlad1@gmail.com; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

system is an effective tool for visually assisting surgeons during transcatheter aortic valve implantation interventions, supporting real-time operation mode. The proposed data preprocessing algorithm, which improves image quality with minimal performance costs, complements the system, allowing specialists to achieve the best result.

Aim	The aim of this study is to develop a visual assistance system for transcatheter aortic valve implantation procedures.
Methods	To address the stated objective, our own dataset consisting of 35 videos of the intervention was used. The visualization system is based on the approach of detecting key points in aortography, utilizing “Object detection” technology with the application of YOLO family artificial neural networks. To achieve the best result, we proposed a method to enhance the quality of input data using convolutional neural networks, specifically the «Autoencoder» technology.
Results	The results of the study revealed that the convolutional autoencoder model is capable of restoring the informativeness of noisy input images from 40 to 75%, thereby increasing the accuracy of object detection in images. The presented real-time tracking system for facilitating TAVI procedures achieves a final accuracy of 51.9% according to the Mean Average Precision (MAP) quality metric. The visual assistance system can recognize and track key points indicating the location of the aortic root, delivery system, and heart valve prosthesis during surgery. The practical significance of the work lies in the fact that the presented aortography data visualization system is an effective tool for visually assisting surgeons during interventions, supporting real-time operation mode.
Conclusion	The proposed data preprocessing algorithm, which improves image quality with minimal performance costs, complements the visualization system, allowing specialists to achieve the best results.
Keywords	Machine learning • Object detection • Tracking • Keypoint • Aortic valve

Received: *28.10.2023;* ***received in revised form:*** *05.11.2023;* ***accepted:*** *18.12.2023*

Список сокращений

TAVI – транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation)

ORIGINAL STUDIES

Введение

На сегодняшний день в медицинской практике, в частности в области кардиологии, увеличивается применение методик автоматической обработки графических данных. В перечень наиболее часто используемых входят алгоритмы обработки анатомических структур на основе данных магнитно-резонансной и компьютерной томографии. К сожалению, в ряде случаев применение представленных модальностей невозможно. К основным ограничениям компьютерной томографии относится отсутствие режима реального времени. В свою очередь такой метод контрастного исследования кровеносных сосудов, как флюороскопия, может применяться для неинвазивной диагностики непосредственно во время вмешательств, обладая при этом возможностью снижения лучевой нагрузки до 90%, а для визуального ассистирования хирургу при выполнении операции необходима разработка и внедрение интеллектуального алгоритма трекинга и визуализации данных.

Транскатетерная имплантация аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) представляет собой относительно новый и высокоэффективный метод лечения пациентов со средним и высоким риском аортального стеноза. Краткосрочная и долгосрочная выживаемость больных после TAVI аналогична таковой после хирургической замены аортального клапана [1, 2]. Количество процедур TAVI неуклонно растет с момента первой процедуры, выполненной в 2002 г., и показания для TAVI продолжают расширяться [3]. Минимально инвазивные процедуры связаны с меньшим количеством послеоперационных осложнений, таких как атриовентрикулярная блокада, которая требует немедленной кардиостимуляции и может вызвать парапротезную регургитацию, влияющую на выживаемость, а также более низкой смертностью [4, 5]. Недавние исследования показали, что специфические осложнения TAVI зачастую ассоциированы с несоответствием протеза пациенту [6–8] и непра-

вильным расположением устройства. Большинство постпроцедурных осложнений зависят от оператора, но физиологические движения пациентов во время доставки и развертывания устройства могут временно прерывать сердечный цикл, ограничивать кровоток и вызывать проблемы с дыханием [9, 10]. Эти связанные с больным осложнения во многом зависят от качества интраоперационной визуализации, необходимой для точного позиционирования устройства [6]. Однако рутинные методы визуализации ограничены необходимостью снижения радиологической экспозиции и исключения повторных инъекций контрастного вещества, поэтому разработка систем визуальной помощи для интраоперационного руководства имеет первостепенное значение.

Некоторые системы интервенционной ангиографии интегрируют коммерчески доступное программное обеспечение, чтобы облегчить навигацию во время TAVI и снизить риск осложнений. На сегодняшний день такие продукты разработаны Philips (HeartNavigator), Siemens Healthcare (syngo Aortic Valve Guide), GE Healthcare (Innova HeartVision) [11] и Paieon Inc. (C-THV) [12] и успешно внедрены в клиническую практику. Существующие системы наведения выравнивают трехмерную анатомическую модель корня аорты на основе компьютерной томографии, созданную до операции, и накладывают ее на живые рентгеноскопические изображения во время позиционирования клапана, обеспечивая оптимальную ориентацию ангиографической системы и сосудистый доступ.

Однако эти системы не позволяют в режиме реального времени отслеживать ключевые точки и детализировать геометрию корня аорты во время операции, поскольку они предполагают предоперационную реконструкцию модели [13]. Следовательно, оператор по-прежнему несет ответственность за управление положением устройства и его развертывание с помощью данных аортографии и отслеживания положения кончика катетера. Логическим шагом вперед является разработка систем визуальной помощи, обеспечивающих возможность отслеживания ключевых точек катетера и контура корня аорты в режиме реального времени с использованием автоматизированной обработки изображений аортографии, независимо от оборудования для получения изображений.

В области обработки медицинских изображений имеется большое количество наработок среди отечественных исследователей [14, 15]. Также ранее нашими коллегами из отделения экспериментальной медицины НИИ КПССЗ предложен метод обнаружения ключевых точек аортографии при TAVI на основе многозадачного обучения [16]. Данный метод показал высокую эффективность на тестовом множестве, что, однако, не подтвердилось в реальных условиях.

Цель данного исследования – разработка системы визуального ассистирования хирургу при проведении транскатетерной имплантации аортального клапана на основе технологии Object detection [17], а также алгоритма предварительной обработки данных на основе автоэнкодера как инструмента поддержания качества входного изображения.

Материалы и методы

Данные. Для решения поставленной задачи нами собран и размечен собственный набор данных, состоящий из 35 видеозаписей размером 1 000 × 1 000 пикселей. Окончательная выборка состояла из 3 730 изображений в градациях серого. Каждое изображение проходило процедуру тщательного аннотирования экспертами. Итоговая выборка была разделена на две части: 2 932 (80%) изображения использовались в качестве обучающего набора, оставшиеся 798 (20%) изображений – в качестве тестового. Разделение осуществлялось по пациентам для более точной оценки предложенного метода. Процедура TAVI позволила получить серию анонимных изображений, иллюстрирующих три основных этапа:

• позиционирование катетера и системы доставки (рис. 1, *A*);

• начало ретракции капсулы и обнажение протеза, развертывание транскатетерного аортального клапана и вращение привода (рис. 1, *B*);

• развертывание протеза, 1/3 раскрытия клапана (рис. 1, *C*).

На каждом изображении отмечено различное количество точек, в зависимости от наличия на нем объекта определенного класса:

• маркировка ключевых точек на катетере (рис. 1, *D*);

• маркировка ключевых точек, указывающих на корень аорты (рис. 1, *E*);

• маркировка ключевых точек на клапанном стенте на стадии его развертывания на 1/3 (рис. 1, *F*);

• визуализация ключевых точек дистальной части системы доставки по сегментированным аортограммам (рис. 1, *G*);

• трехмерная модель целевой структуры аортального клапана (рис. 1, *H*).

Максимум 11 ключевых точек интереса (от 1 до 11 на каждом изображении) были помечены и аннотированы (рис. 2, *D–H*).

Анатомические ориентиры:

• кольцо аорты, целевой ориентир для TAVI: корень аорты 1 (AA1) и корень аорты 2 (AA2);

• аортальное синотубулярное соединение, дополнительный ориентир для правильного определения плоскости аортального кольца, – синотубулярное соединение 1 (STJ1) и синотубулярное соединение 2 (STJ2).

Ориентиры системы доставки:

• якоря системы доставки, ориентир, определяющий степень извлечения протеза, – проксимальный катетер (CP);

• точка изгиба катетера, ориентир синотубулярной части стента, – середина катетера (CM);

• рентгеноконтрастная полоса маркера капсулы на верхней части стержня до дистального кольца, ориентир степени изгиба внешнего стержня, используемый для определения степени извлечения протеза, – катетер дистальный (CD);

• наконечник катетера, ориентир, определяющий положение катетера и плоскость кольца аорты, – наконечник катетера (CT).

Дополнительные ориентиры:

• дистальная часть, ориентир для имплантации клапана, указывающий на плоскость кольца аорты, – ангиографический катетер (пигтейл) (PT);

• дистальная часть саморасширяющегося протеза определяет положение стента во время имплантации и его отклонение от плоскости корня аорты – дистальная часть стента: края опорного каркаса 1 (FE1) и 2 (FE2).

Автоэнкодер. Для решения проблемы зашумленности данных в представленной работе применена технология, основанная на сверточных нейронных сетях, – автоэнкодер. Сети автоэнкодеры – искусственные нейронные сети, которые используются для обучения без учителя. Их применяют для кодирования и декодирования данных, таких как изображения, звуковые сигналы и текст. Автоэнкодеры состоят из двух частей: кодировщика и декодировщика, а также слоя скрытого латентного пространства code или embedding (рис. 2). Кодировщик преобразует входные данные в скрытое представление, а декодировщик восстанавливает исходные данные из этого скрытого представления. Эти сети могут использоваться для сжатия данных, изучения скрытых признаков и генерации новых данных.

Автоэнкодеры состоят из двух частей: энкодера g и декодера f. Энкодер переводит входной сигнал в его представление (код, латентное представление):

$$h = g(x) \quad (1),$$

а декодер восстанавливает сигнал по его коду:

$$x = f(h) \quad (2),$$

Тем самым автоэнкодер, изменяя f и g, стремится выучить тождественную функцию:

$$x = f(g(x)) \quad (3),$$

минимизируя определенный функционал ошибки:

$$L(x, f(g(x))) \quad (4)$$

При этом семейства функций энкодера и декодера ограничены таким образом, чтобы автоэнкодер был вынужден отбирать наиболее важные свойства сигнала.

Для того чтобы решить поставленную задачу, нами подобрана собственная архитектура автоэкодера, основанная на трансферном обучении. В качестве энкодера мы использовали предварительно обученную модель MobileNetV2, что позволило сохранить высокую обобщающую способность модели и способность формирования качественного вектора признаков входного изображения; в качестве декодера – собственную архитектуру, аналогичную обратной модели VGG19 (рис. 3). Для получения наилучшего результата входные данные проходили процедуру наложения шумов.

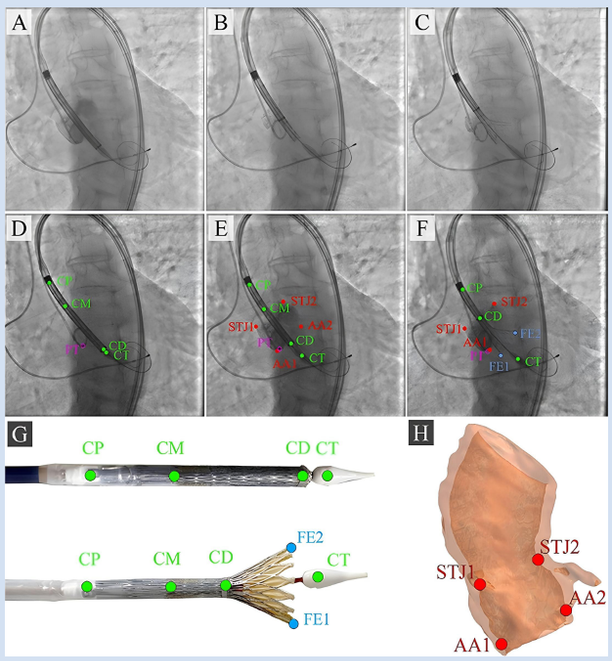


Рисунок 1. Алгоритм маркировки интраоперационных изображений аортографии и определения ключевых точек для системы отслеживания TAVI

Figure 1. Algorithm for labelling intraoperative aortography images and identifying key points for the TAVI tracking system

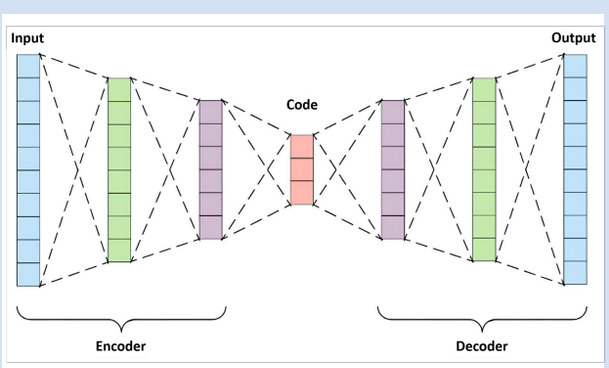


Рисунок 2. Концептуальная схема автоэнкодера

Figure 2. Conceptual diagram of autoencoder

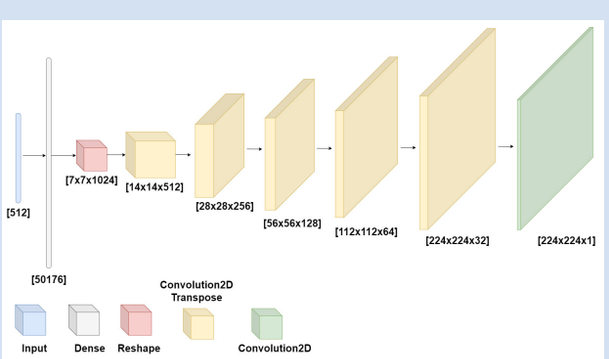


Рисунок 3. Архитектура «декодер»

Figure 3. Decoder architecture

При обучении автоэнкодера функционал ошибки L базировался на двух метриках: коэффициенте детерминации (R^2, сокр. от R-Squared) и перекрестной энтропии (BCE, сокр. от Binary Cross Entropy). В результате функционал ошибки L имел следующий вид:

$$L = R^2 + BCE \quad (1),$$

$$BCE = -\frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N} y_i * log(\hat{y}_i) + (1 - \bar{y}_i) \quad (2),$$

$$R^2 = 1 - \frac{SSR}{SST} = 1 - \frac{\sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_i (y_i - \bar{y}_i)^2} \quad (3)$$

где y_i – значение наблюдения, $\hat{y}_i$ – предсказанное значение наблюдения, $\bar{y}_i$ – среднее значение всех наблюдений в выборке, N – количество наблюдений в выборке.

Результаты минимизации функции потерь в процессе обучения представлены на рис. 4. По данным графика видно, что модель сходится после 25 эпох, а переобучение (разница между значениями метрики на обучающей и валидационной выборках) нивелируется.

Object detection. Для достижения цели по обнаружению ключевых точек на кадре было принято решение использовать технологию Object detection, так как она хорошо зарекомендовала себя в ряде других задач [18–21].

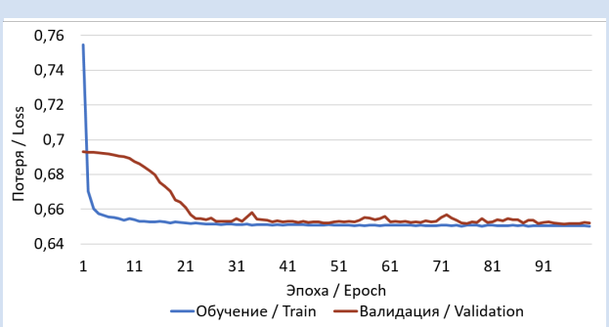


Рисунок 4. Динамика функции потерь на этапах обучения и валидации модели
Figure 4. Dynamics of the loss function during the training and validation of the model

Трекинг, или обнаружение объектов на изображении, является одной из основных задач компьютерного зрения. Именно поэтому в данной области имеется большое количество исследований и инструментов разработки. Одно из популярных решений включает обнаружение объектов в реальном времени моделями YOLO.

Сети семейства YOLO уже давно показывают результаты высокого качества, а также возможность работы в режиме реального времени, что и является основной целью данного исследования. Также стоит отметить удобство использования предоставляемого фреймворка. В качестве эксперимента нами обучены несколько моделей разного размера с указанием различных параметров, результаты экспериментов приведены в таблице. Для подготовки данных к обучению мы предварительно изменили экспертную разметку, заключив ключевую точку внутри ограничивающей рамки размером 36 на 36 пикселей, что является минимальной единицей обнаружения для моделей представленного типа. Таким образом модель учится проводить обнаружение привычной ограничивающей рамки, а мы концентрируем свое внимание на ее центре.

Так как результирующее качество локализации клапана по метрике MAP (mean average precision, метрика измерения точности детектирования объектов) для моделей v8m и v8l практически не имеет различий, нами выбрана модель с меньшим временем анализа. Выбранная метрика качества отражала точность предсказания в диапазоне от 0 до 1, основываясь на перекрытии между двумя областями.

Результаты экспериментов обучения моделей обнаружения YOLOV8
Results of the YOLOV8 detection model training experiments

Модель / Model	Функция оптимизации / Optimization function	Применение слоя нормализации пакета входных данных / Batch normalization	Скорость анализа, мс / Speed, ms	MAP
YOLOv8n	Adam	True	4,1	0,442
	Adam	False	4,8	0,438
	SGD	True	4,1	0,46
YOLOv8s	Adam	True	7,2	0,459
	Adam	False	7,95	0,463
	SGD	True	7,2	0,468
YOLOv8m	Adam	True	9	0,482
	Adam	False	9,46	0,476
	SGD	True	9	0,519
YOLOv8l	Adam	True	18,21	0,489
	Adam	False	18,47	0,491
	SGD	True	18,2	0,521

Процесс обучения модели детектирования представлен на рис. 5.

Результаты

Результаты работы полученной модели автоэнкодера представлены на рис. 6. На рисунке отображены результаты трех экспериментов, отмеченных буквами *A–C*. Цифрами 1–3 обозначены этапы эксперимента, где 1 – исходное изображение, 2 – изображение с наложением шумов, 3 – результат работы модели автоэнкодера. Представленные результаты экспериментов подтверждают, что модель сверточного автоэнкодера способна восстановить информативность зашумленного входного изображения с 40 до 75%, что в свою очередь позволяет повысить точность обнаружения объектов на изображении.

Конечным результатом настоящего исследования является система визуализации ключевых точек аортографии (рис. 7). Результаты анализа изображения моделью интерпретированы двумя форматами: стандартный вывод экземпляров обнаружения заключенных в ограничивающую рамку и визуализация обнаружения при помощи точек. Второй вариант визуализации результатов более удобный при работе с данными изображениями. В представленных результатах отражены два эксперимента. Изображения в одном ряду отмечены буквами со следующими характеристиками: *A* – входное изображение; *B* – визуализация экспертной разметки; *C* – визуализация результата работы модели.

Обсуждение

Предполагается, что данную систему можно использовать как вспомогательный инструмент для оптимизации позиционирования клапана и как компонент роботизированной системы для выполнения TAVI.

Заключение

Предложена система предварительной обработки данных, направленная на улучшение качества входного изображения и способная повысить информативность входных данных на 35%. Представлена система отслеживания в режиме реального времени для облегчения процедур TAVI с конечной точностью по метрике качества MAP 51,9%. Заявленная система может распознавать и отслеживать ключевые точки, указывающие на расположение корня аорты, системы доставки и протеза клапана сердца во время операции.

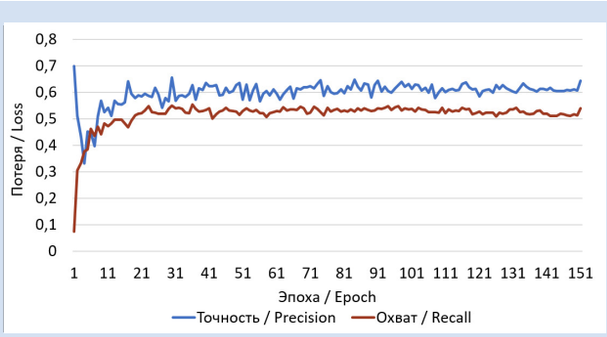


Рисунок 5. Динамика метрик «точность» / «охват» на этапах обучения модели (тестовое множество)
Figure 5. Dynamics of Precision/Recall metrics at the stages of model training (test set)

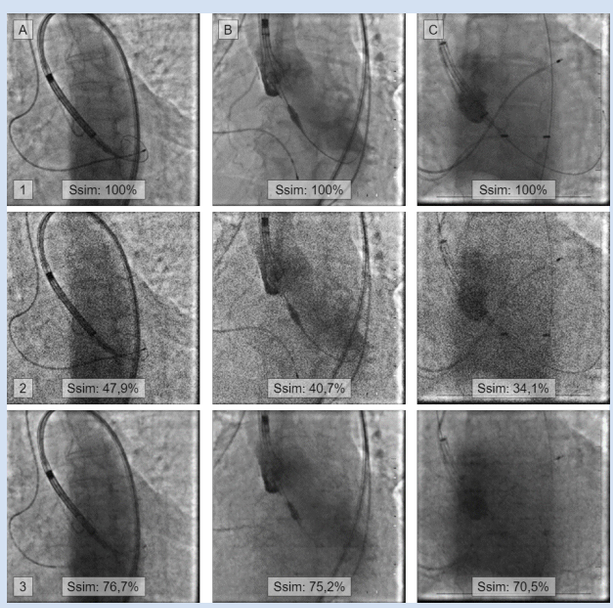


Рисунок 6. Результат работы модели с зашумленными изображениями
Figure 6. Results of the model`s work with noisy images

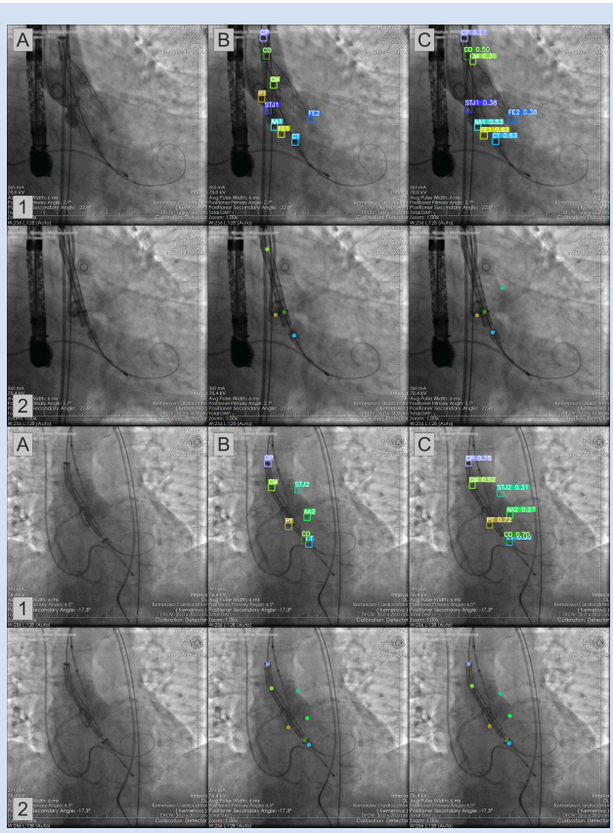


Рисунок 7. Результат работы модели
Figure 7. Results of the model`s work

Конфликт интересов

В.В. Лаптев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-75-10009, https://rscf.ru/project/23-75-10009/.

Информация об авторах

Лаптев Владислав Витальевич, младший 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** 0000-0001-8639-8889

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Author Information Form

Laptev Vladislav V., Junior 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** 0000-0001-8639-8889

Kochergin Nikita A., PhD, Head of the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

LVV – 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abdelgawad A.M.E., Hussein M.A., Naeim H., Abuelatta R., Alghamdy S. A comparative study of TAVR versus SAVR in moderate and high-risk surgical patients: hospital outcome and midterm results. Heart Surg Forum. Heart Surg Forum. 2019;22(5):E331-E339. doi: 10.1532/hsf.2243.

2. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group.2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J.2017;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.

3. Winkel M.G., Stortecky S., Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation current indications and future directions. Front Cardiovasc Med. 2019;6:179. doi: 10.3389/fcvm.2019.00179.

4. Veulemans V., Mollus S., Saalbach A., Pietsch M., Hellhammer K., Zeus T., Westenfeld R., Weese J., Kelm M., Balzer J. Optimal C-arm angulation during transcatheter aortic valve replacement: accuracy of a rotational C-arm computed tomography based three dimensional heart model. World J Cardiol. 2016;8(10):606-614. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.606.

5. Dasi L.P., Hatoum H., Kheradvar A., Zareian R., Alavi S.H., Sun W., Martin C., Pham T., Wang Q., Midha P.A., Raghav V., Yoganathan A.P. On the mechanics of transcatheter aortic valve replacement. Ann Biomed Eng. 2017;45(2):310-331. doi: 10.1007/s10439-016-1759-3.

6. Chourdakis E., Koniari I., Kounis N.G., Velissaris D., Koutsogiannis N., Tsigkas G., Hauptmann K.E., Sontag B., Hahalis G. The role of echocardiography and CT angiography in transcatheter aortic valve implantation patients. J Geriatr Cardiol. 2018;15(1):86-94. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.006.

7. Chakravarty T., Jilaihawi H., Doctor N., Fontana G., Forrester J.S., Cheng W., Makkar R. Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Prosthesis: The Importance of Preventative Measures and Contingency Planning. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(5):E29-E42. doi: 10.1002/ccd.24888.

8. Scarsini R., De Maria G.L., Joseph J., Fan L., Cahill T.J., Kotronias R.A., Burzotta F., Newton J.D., Kharbanda R., Prendergast B., Ribichini F., Banning A.P. Impact of complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement: how can they be avoided and managed? J Am Heart Assoc. 2019;8(18):e013801. doi: 10.1161/JAHA.119.013801.

9. Kappetein A.P., Head S.J., Genereux P., Piazza N., van Mieghem N.M., Blackstone E.H., Brott T.G., Cohen D.J., Cutlip D.E., van Es G.A., Hahn R.T., Kirtane A.J., Krucoff M.W., Kodali S., Mack M.J., Mehran R., Rodés-Cabau J., Vranckx P., Webb J.G., Windecker S., Serruys P.W., Leon M.B. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation.: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2012;33(19):2403-18. doi: 10.1093/eurheartj/ehs255.

10. Chan J.L., Mazilu D., Miller J.G., Hunt T., Horvath K.A., Li M. Robotic-assisted real-time MRI-guided TAVR: from system deployment to in vivo experiment in swine model. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2016;11(10):1905-18. doi: 10.1007/s11548-016-1421-4.

11. Kilic T., Yilmaz I. Transcatheter aortic valve implantation: a revolution in the therapy of elderly and high-risk patients with severe aortic stenosis. J Geriatr Cardiol. 2017;14:204–17. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.002

12. Codner P., Lavi I., Malki G., Vaknin-Assa H., Assali A., Kornowski R. C-THV measures of self-expandable valve positioning and correlation with implant outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84(6):877-84. doi: 10.1002/ccd.25594.

13. Horehledova B., Mihl C., Schwemmer C., Hendriks B.M.F., Eijsvoogel N.G., Kietselaer B.L.J.H., Wildberger J.E., Das M. Aortic root evaluation prior to transcatheter aortic valve implantation-Correlation of manual and semi-automatic measurements. PLoS One. 2018;13(6):e0199732. doi: 10.1371/journal.pone.0199732.

14. Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Саврасов Г.В., Батранин А.В., Ганюков В.И., Коков А.Н., Нуштаев Д.В., Долгов В.Ю., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Прогнозирование результатов имплантации транскатетерного протеза клапана аорты на основе метода конечных элементов и данных микрокомпьютерной томографии. Современные технологии в медицине. 2016;8(1): 82-92. doi: 10.17691/stm2016.8.1.11

15. Онищенко П.С., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А. Искусственные нейронные сети в кардиологии: анализ графических данных. Бюллетень сибирской медицины. 2021; 20(4):193-204. doi: 10.20538/1682-0363-2021-4-193-204

16. Danilov V.V., Klyshnikov K.Y., Gerget O.M., Skirnevsky I.P., Kutikhin A.G., Shilov A.A., Ganyukov V.I., Ovcharenko E.A. (2021) Aortography Keypoint Tracking for Transcatheter Aortic Valve Implantation Based on Multi-Task Learning. Front Cardiovasc Med. 2021;8:697737. doi: 10.3389/fcvm.2021.697737.

17. Amit, Y., Felzenszwalb, P., Girshick, R. Object Detection. In: Computer Vision: A Reference Guide.. Springer, Cham. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03243-2_660-1

18. Лаптев Н.В., Лаптев В.В., Гергет О.М. Обнаружение пожароопасных объектов в лесном массиве на основе динамических признаков. Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика.2023;63: 72-83. doi: 10.17223/19988605/63/9

19. Manakov R.A., Kolpashchikov D.Y., Laptev N.V., Danilov V.V., Skirnevskiy I.P., Gerget O.M. Visual shape and position sensing algorithm for a continuum robot. 14th International Forum on Strategic Technology (IFOST-2019). Tomsk, Russia: TPU Publishing House, 2019. P. 399–402

20. Данилов В.В., Гергет О.М., Клышников К.Ю., Франжи А.Ф., Овчаренко Е.А. Анализ глубоких нейронных сетей для детекции стенозов коронарных артерий. Программирование. 2021; 3:3-11. doi: 10.31857/S0132347421030031

21. Tan M., Pang R., Le Q. V. Efficientdet: Scalable and efficient object detection. 2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). USA: Seattle, 2020. pp. 10778-10787 doi: 10.1109/CVPR42600.2020.01079

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

REFERENCES

1. Abdelgawad A.M.E., Hussein M.A., Naeim H., Abuelatta R., Alghamdy S. A comparative study of TAVR versus SAVR in moderate and high-risk surgical patients: hospital outcome and midterm results. Heart Surg Forum. Heart Surg Forum. 2019;22(5):E331-E339. doi: 10.1532/hsf.2243.

2. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group.2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J.2017;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.

3. Winkel M.G., Stortecky S., Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation current indications and future directions. Front Cardiovasc Med. 2019;6:179. doi: 10.3389/fcvm.2019.00179.

4. Veulemans V., Mollus S., Saalbach A., Pietsch M., Hellhammer K., Zeus T., Westenfeld R., Weese J., Kelm M., Balzer J. Optimal C-arm angulation during transcatheter aortic valve replacement: accuracy of a rotational C-arm computed tomography based three dimensional heart model. World J Cardiol. 2016;8(10):606-614. doi: 10.4330/wjc.v8.i10.606.

5. Dasi L.P., Hatoum H., Kheradvar A., Zareian R., Alavi S.H., Sun W., Martin C., Pham T., Wang Q., Midha P.A., Raghav V., Yoganathan A.P. On the mechanics of transcatheter aortic valve replacement. Ann Biomed Eng. 2017;45(2):310-331. doi: 10.1007/s10439-016-1759-3.

6. Chourdakis E., Koniari I., Kounis N.G., Velissaris D., Koutsogiannis N., Tsigkas G., Hauptmann K.E., Sontag B., Hahalis G. The role of echocardiography and CT angiography in transcatheter aortic valve implantation patients. J Geriatr Cardiol. 2018;15(1):86-94. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.006.

7. Chakravarty T., Jilaihawi H., Doctor N., Fontana G., Forrester J.S., Cheng W., Makkar R. Complications after Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Prosthesis: The Importance of Preventative Measures and Contingency Planning. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(5):E29-E42. doi: 10.1002/ccd.24888.

8. Scarsini R., De Maria G.L., Joseph J., Fan L., Cahill T.J., Kotronias R.A., Burzotta F., Newton J.D., Kharbanda R., Prendergast B., Ribichini F., Banning A.P. Impact of complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement: how can they be avoided and managed? J Am Heart Assoc. 2019;8(18):e013801. doi: 10.1161/JAHA.119.013801.

9. Kappetein A.P., Head S.J., Genereux P., Piazza N., van Mieghem N.M., Blackstone E.H., Brott T.G., Cohen D.J., Cutlip D.E., van Es G.A., Hahn R.T., Kirtane A.J., Krucoff M.W., Kodali S., Mack M.J., Mehran R., Rodés-Cabau J., Vranckx P., Webb J.G., Windecker S., Serruys P.W., Leon M.B. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation.: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2012;33(19):2403-18. doi: 10.1093/eurheartj/ehs255.

10. Chan J.L., Mazilu D., Miller J.G., Hunt T., Horvath K.A., Li M. Robotic-assisted real-time MRI-guided TAVR: from system deployment to in vivo experiment in swine model. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2016;11(10):1905-18. doi: 10.1007/s11548-016-1421-4.

11. Kilic T., Yilmaz I. Transcatheter aortic valve implantation: a revolution in the therapy of elderly and high-risk patients with severe aortic stenosis. J Geriatr Cardiol. 2017;14:204–17. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.002

12. Codner P., Lavi I., Malki G., Vaknin-Assa H., Assali A., Kornowski R. C-THV measures of self-expandable valve positioning and correlation with implant outcomes. Catheter Cardiovasc Interv. 2014;84(6):877-84. doi: 10.1002/ccd.25594.

13. Horehledova B., Mihl C., Schwemmer C., Hendriks B.M.F., Eijsvoogel N.G., Kietselaer B.L.J.H., Wildberger J.E., Das M. Aortic root evaluation prior to transcatheter aortic valve implantation-Correlation of manual and semi-automatic measurements. PLoS One. 2018;13(6):e0199732. doi: 10.1371/journal.pone.0199732.

14. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Savrasov G.V., Batranin A.V., Ganykov V.I., Kokov A.N., Nushtaev D.V., Dolgov V.Y., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Predicting the Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Prosthesis Implantation Based on the Finite Element Analysis and Microcomputer Tomography Data. Sovremennye tehnologii v medicine 2016; 8(1): 82-92. doi: 10.17691/stm2016.8.1.11 (In Russian)

15. Onishchenko P.S., Klyshnikov K.Y., Ovcharenko E.A. Artificial neural networks in cardiology: analysis of graphical. Bulletin of Siberian Medicine. 2021; 20(4):193-204. doi: 10.20538/1682-0363-2021-4-193-204 (In Russian)

16. Danilov V.V., Klyshnikov K.Y., Gerget O.M., Skirnevsky I.P., Kutikhin A.G., Shilov A.A., Ganyukov V.I., Ovcharenko E.A. (2021) Aortography Keypoint Tracking for Transcatheter Aortic Valve Implantation Based on Multi-Task Learning. Front Cardiovasc Med. 2021;8:697737. doi: 10.3389/fcvm.2021.697737.

17. Amit, Y., Felzenszwalb, P., Girshick, R. Object Detection. In: Computer Vision: A Reference Guide.. Springer, Cham. 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03243-2_660-1

18. Laptev N.V., Gerget O.M., Laptev V.V., Kravchenko A.A.Forest fire detection system based on neural network ensemble. Tomsk State University Journal of Control and Computer Science 2023;63: 72-83. doi: 10.17223/19988605/63/9 (In Russian)

19. Manakov R.A., Kolpashchikov D.Y., Laptev N.V., Danilov V.V., Skirnevskiy I.P., Gerget O.M. Visual shape and position sensing algorithm for a continuum robot. 14th International Forum on Strategic Technology (IFOST-2019). Tomsk, Russia: TPU Publishing House, 2019. P. 399–402

20. Danilov V.V., Gerget O.M., Klyshnikov K. Y., Frangi A.F., Ovcharenko E.A. Analysis of deep neural networks for detection of coronary artery stenosis. Programming.2021;3:3-11. doi:10.31857/S0132347421030031. (In Russian)

21. Tan M., Pang R., Le Q. V. Efficientdet: Scalable and efficient object detection. 2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR). USA: Seattle, 2020. pp. 10778-10787 doi: 10.1109/CVPR42600.2020.01079

Для цитирования: *Лаптев В.В., Кочергин Н.А. Применение технологии Object detection в задаче обнаружения ключевых точек аортографии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 144-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-144-151*

To cite: *Laptev V.V., Kochergin N.A. Application of Object detection technology in aortography keypoint tracking. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 144-151. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-144-151*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164

ONLINE

ТРАНСКАТЕТЕРНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА: ОТ ИДЕИ ДО ВНЕДРЕНИЯ

В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, А.Ю. Колесников, И.В. Ганюков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Транскатетерная имплантация аортального клапана – один из инновационных трендов современной кардиоваскулярной медицины. Данная минимально инвазивная рентгенэндоваскулярная технология становится все более щадящей, что позволяет реализовать принципы минималистического подхода, при котором пересадка аортального клапана осуществляется без разрезов, наркоза и искусственной вентиляции легких – пациенты находятся в сознании в условиях спонтанного дыхания. В статье описана смена парадигмы современной кардиологии, в рамках которой концепция лечения больных дегенеративным аортальным стенозом за 20 лет существования транскатетерной опции протезирования изменилась с ее применения у ограниченного количества пациентов крайне высокого риска, не подходящих для кардиохирургического вмешательства, до превалирования и ее использования у лиц промежуточного и даже низкого хирургического риска. Освещены основные клинические и технические принципы транскатетерной замены аортального клапана, а также перспективы развития данной технологии.

Резюме

Технология транскатетерной имплантации аортального клапана впервые применена в клинической практике в апреле 2002 г. Современные специалисты по рентгенохирургическим методам диагностики и лечения еще четверть века назад вряд ли бы поверили, что будут выполнять транскатетерные вмешательства на клапанах сердца, представляющие серьезную альтернативу «открытым» операциям при лечении пациентов с приобретенными пороками сердца. Транскатетерное протезирование или репротезирование клапанов сердца, не требующее разрезов, искусственного кровообращения, а в ряде случаев и тотальной анестезии, даже сегодня продолжает восприниматься как революционная техника, позволяющая спасать жизни тяжелых пациентов. В статье описаны основные вехи развития рентгенэндоваскулярной хирургии и технологии транскатетерной пересадки аортального клапана, объемы выполнения которой в США и ряде стран Европы ежегодно увеличиваются на 10–15%, достигая сотен тысяч случаев в год. Изложены этиология и патофизиология аортального стеноза, техника выполнения транскатетерной имплантации аортального клапана, а также оценены результаты данной перспективной малоинвазивной операции.

Ключевые слова Транскатетерная имплантация аортального клапана • Приобретенный порок аортального клапана • Аортальный стеноз • Рентгенэндоваскулярная коррекция приобретенного порока сердца

Поступила в редакцию: *17.01.2024;* ***поступила после доработки:*** *02.02.2024;* ***принята к печати:*** *01.03.2024*

TRANSCATHETER AORTIC VALVE REPLACEMENT: FROM IDEA TO IMPLEMENTATION

V.I. Ganyukov, R.S. Tarasov, A.Yu. Kolesnikov, I.V. Ganyukov

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, blvd. named after academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• Transcatheter aortic valve replacement is an innovative trend in modern cardiovascular surgery. This minimally invasive image-guided endovascular technology is becoming more and more safe, nowadays

Для корреспонденции: *Владимир Иванович Ганюков, ganyukov@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Vladimir I. Ganyukov, ganyukov@mail.ru; address: 6, blvd. named after academician L.S. Barbarasha, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

it can involve a minimalistic approach in which the aortic valve replacement is performed without incisions, anesthesia and cardiopulmonary bypass – patients are conscious and spontaneously breathing. The article describes a paradigm shift in modern cardiology, in which the concept of treating patients with degenerative aortic valve stenosis has changed over the 20 years of existence of the transcatheter replacement, starting as a method used only in small number of extremely high-risk patients unsuitable for cardiac surgery and now being the most prevalent treatment modality in patients at intermediate and even low surgical risk. The main clinical and technical principles of transcatheter aortic valve replacement, as well as the prospects for the development of this technique, are highlighted.

Abstract

Transcatheter aortic valve replacement technique was first implemented about 20 years ago, in April 2002. A quarter of a century ago, specialists involved in image-guided surgery would have never believed that they would perform transcatheter interventions on heart valves. Transcatheter interventions are an alternative to open-heart surgery for acquired heart disease. Transcatheter heart valve replacement or repeat transcatheter aortic valve replacement, which do not require incisions, cardiopulmonary bypass, and in some cases general anesthesia, to this day continue to be perceived as revolutionary and breakthrough, saving the lives of many patients. The article presents the main milestones in the development of image-guided endovascular surgery and transcatheter aortic valve replacement technique, the number of which in the United States and several European countries increases by 10–15% annually, reaching hundreds of thousands per year. The etiology and pathophysiology of aortic stenosis, the technique of transcatheter aortic valve replacement and the outcome of this promising minimally invasive procedure are presented.

Keywords TAVI • Aortic valve disease • Aortic valve stenosis • Transcatheter aortic valve disease correction

Received: *17.01.2024;* ***received in revised form:*** *02.02.2024;* ***accepted:*** *01.13.2024*

Специальность «рентгенэндоваскулярная хирургия»: основные вехи развития

Специальность, называемая в России «рентгенэндоваскулярные диагностика и лечение» (в странах Запада за ней закрепилось понятие интервенционной кардиологии), одна из самых новых в медицине. Она возникла во второй половине XX в. и на протяжении многих лет, не обладая статусом самостоятельного направления, имела зону ответственности в виде диагностического сопровождения сердечно-сосудистой хирургии. Однако уже в 1980–1990-е гг. рентгенэндоваскулярная хирургия превратилась в самостоятельное многовекторное направление медицины, тесно связанное с кардиологией, сердечно-сосудистой хирургией, неврологией и нейрохирургией, онкологией и целым рядом других специальностей. Этому способствовали открытия, смелые инновационные решения и многолетняя работа специалистов, видевших в новом направлении огромный потенциал и творчески относившихся к своей работе. Среди наиболее значимых событий можно назвать первую катетеризацию сердца, выполненную немецким ученым Вернером Форсманом в 1929 г. В 25-летнем возрасте после серии успешных экспериментов на трупном материале вопреки советам коллег хирург провел мочевой катетер длинной 65 см через собственную левую кубитальную (расположенную в области локтевого сгиба) вену в свое правое предсердие под контролем флюороскопа, задокументировав факт катетеризации правого сердца рентгеновским снимком (рис. 1). За такое неординарное действие он был уволен из больницы с комментарием «*Ваш метод хорош для демонстрации в цирке, а не в респектабельной клинике*», однако спустя полвека это



Рисунок 1. Вернер Форсман (1904–1979). Слева направо: фото ученого в зрелые годы, процесс катетеризации правого сердца через кубитальную (в области локтевого сгиба) вену и рентгеновский снимок, на котором стрелками обозначен катетер, проведенный в правое предсердие

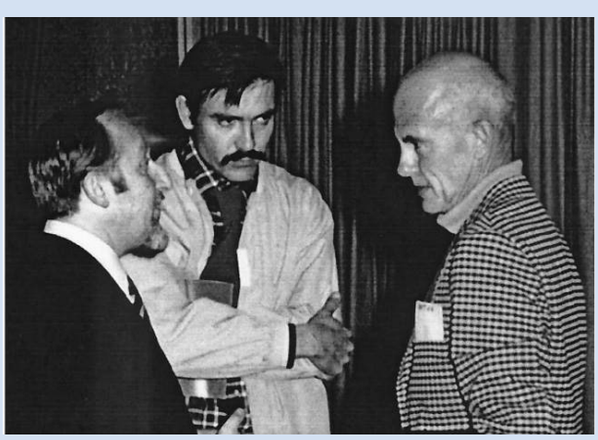
Figure 1. Werner Forsman (1904–1979). From left to right: a photo of the scientist in his mature years, the process of catheterization of the right heart through the cubital vein (in the area of the elbow bend) and an X-ray, on which the arrows indicate a catheter inserted into the right atrium

учреждение стало носить его имя. Это был первый в истории медицины случай прижизненной катетеризации сердца, открывший путь к развитию одного из самых перспективных ее направлений – интервенционной кардиологии.

Интересный исторический факт заключается в том, что В. Форсман принимал участие во Второй мировой войне на стороне нацисткой Германии, а в 1945 г. попал в плен к американцам. Впоследствии был освобожден и работал урологом в небольшой клинике. Там работами В. Форсмана заинтересовалась группа американских ученых, которые в сороковые годы XX в. вели исследования, связанные с оценкой показателей гемодинамики у раненых солдат с массивной кровопотерей и шоком. Спустя 27 лет после бросающего вызов эксперимента



Лауреаты Нобелевской премии 1956 г. «за открытия, связанные с катетеризацией сердца и патологическими изменениями в системе кровообращения». Слева направо: В. Форсман, А. Курнан и Д. Ричардс
Winners of the 1956 Nobel Prize “For discoveries related to cardiac catheterization and pathological changes in the cardiovascular system”. From left to right: V. Forssmann, A. Kurnan and D. Richards



Э. Зайтлер, А. Грюнтциг и Ч. Доттер (слева направо) на симпозиуме в Германии в 1975 г. обсуждают технику баллонной ангиопластики артерий
E. Seitler, A. Gruntzig and Ch. Dotter (from left to right) are discussing balloon angioplasty procedure at a symposium in Germany in 1975

В. Форсмана Андре Фредерик Курнан и Дикинсон Ричардс стали лауреатами Нобелевской премии «за открытия, связанные с катетеризацией сердца и патологическими изменениями в системе кровообращения». Номинанты выступили с просьбой о включении в список авторов данного открытия немецкого коллеги, аргументируя это огромным влиянием работ В. Форсмана на полученные ими результаты. В итоге Нобелевскую премию получили все три ученых. В своей Нобелевской лекции в 1956 г. А. Курнан отметил: «Катетеризация сердца была ключом в замке, повернув который вначале физиологи, а затем и хирурги открыли дверь в новую эпоху понимания нормальной и патологической физиологии кровообращения и сердечно-сосудистой системы в целом» [1].

Среди открытий, внесших значительный вклад в развитие интервенционной кардиологии, также стоит отметить первую баллонную ангиопластику коронарных артерий, выполненную А. Грюнтцигом в 1977 г. Этот выдающийся человек, основываясь на идеях Ч. Доттера, М. Джадкинса и Р. Миллера, сконструировал двухпросветный баллонный катетер (1976 г.), материалом для которого послужил поливинилхлорид. Сначала А. Грюнтциг выполнил ангиопластику подвздошно-бедренных и подколенных артерий в эксперименте на трупном материале.

В сентябре 1977 г. А. Грюнтциг выполнил первую в мире коронарную баллонную ангиопластику передней межжелудочковой артерии (самой важной из трех артерий, кровоснабжающих сердечную мышцу) 38-летнему пациенту, прожившему после вмешательства еще более 20 лет (рис. 2). Первую коронарную баллонную ангиопластику в СССР в 1982 г. провели И.Х. Рабкин и А.М. Абугов во Всесоюзном научном центре хирургии АМН СССР [1]. К сожалению, А. Грюнтциг прожил насыщенную, полную открытий и инноваций, но недолгую жизнь: в 1985 г. в возрасте 46 лет он погиб в ави-

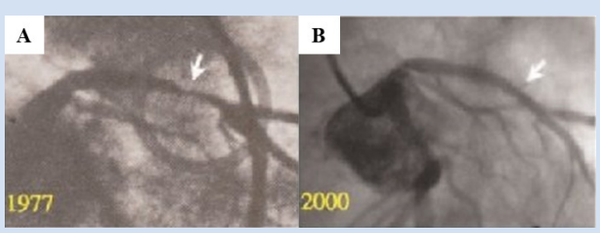


Рисунок 2. Ангиограммы пациента, которому в 1977 г. выполнена первая в мире баллонная коронарная ангиопластика: *A* – исходная ангиограмма 1977 г., стрелкой демонстрируется выраженный стеноз передней межжелудочковой артерии сердца; *B* – ангиограмма данного пациента, выполненная спустя 23 года, стрелкой отмечено место выполнения ангиопластики в отсутствии сужений сосуда
Figure 2. Angiograms of a patient who underwent the world's first balloon angioplasty in 1977. *A* – baseline angiogram performed in 1977, the arrow indicates pronounced stenosis of the anterior interventricular artery of the heart; *B* – angiogram of the same patient, performed 23 years later, the arrow indicates the angioplasty area and the absence of stenosis

акатастрофе с супругой, разбившись на самолете, который сам и пилотировал.

Несмотря на то что первое чрескожное коронарное вмешательство в объеме баллонной коронарной ангиопластики было выполнено А. Грюнтцигом только в 1977 г. в Швейцарии, а первая установка стента в коронарную артерию проведена У. Сигвартом в 1986 г. во Франции, в настоящее время стентирование коронарных артерий стало наиболее часто выполняемым инвазивным вмешательством в мире. Только в США ежегодно проводится около миллиона подобных малоинвазивных процедур, в Российской Федерации данный показатель в 2019 г. превысил 170 на 100 тыс. населения в год (более 220 тыс.), а в Европе количественные показатели ежегодно выполняемых чрескожных коронарных вмешательств находятся в диапазоне от 94 на 100 тыс. населения (Румыния) до 385 на 100 тыс. (Германия) (the EAPCI White Book database, 2016). Уже к 2004 г. количество ежегодно выполняемых в мире стентирований коронарных артерий превысило 3 млн, а к 2019 г. составило около 5 млн [2].

Говоря о важнейших этапах развития рентгенохирургии, нельзя не отметить первую ангиопластику коарктации и рекоарктации аорты и клапанного стеноза аорты в 1983 г., первое стентирование (имплантация в область сужения артерии специальной металлической конструкции, поддерживающей ее проходимость) коронарных артерий, проведенное в 1986 г., стентирование внутренней сонной артерии (артерия, кровоснабжающая головной мозг) в 1989 г., разработку устройств и техник эндоваскулярной коррекции септальных врожденных дефектов (патологические сообщения между предсердиями или желудочками сердца) у детей в 1990-е гг., а также появление в 2002 г. коронарных стентов с лекарственным покрытием (на стенты стали наносить лекарственные препараты из группы цитостатиков – веществ, замедляющих деление клеток, в результате были получены намного более оптимистичные результаты стентирования в сравнении с устройствами без лекарственного покрытия).



А. Крибье после первой имплантации транскатетерного аортального клапана пациенту в 2002 г. [2]
A. Cribier after the first transcatheter aortic valve replacement in 2002 [2]

Особое внимание в качестве сложнейшего направления рентгенохирургии занимают транскатетерные вмешательства на клапанах сердца, в настоящее время представляющие серьезную альтернативу «открытым» операциям (с разрезом грудной клетки, требующим наркоза, искусственной вентиляции легких, подключения аппарата искусственного кровообращения) при лечении пациентов с приобретенными пороками сердца. Сама идея транскатетерного протезирования или репротезирования клапанов сердца и техника его выполнения, не требующая разрезов, искусственного кровообращения, а в ряде случаев и тотальной анестезии, даже сегодня продолжает восприниматься как революционная. Действительно, в 2002 г. Ален Крибье совершил настоящий переворот в хирургии аортального стеноза, проведя первую в мире транскатетерную имплантацию аортального клапана пациенту крайне высокого хирургического риска. 16 апреля 2002 г. стал днем первой имплантации протеза пациенту.

За три дня до этого у 57-летнего больного тяжелым аортальным стенозом был диагностирован кардиогенный шок с серьезной дисфункцией левого желудочка. Также пациент имел несколько сопутствующих заболеваний, что являлось противопоказанием к хирургическому протезированию аортального клапана «открытым» методом. После экстренной безуспешной баллонной вальвулопластики (процедуры с попыткой увеличить просвет аортального клапана при помощи раздувания баллонного катетера) было предложено провести транскатетерную имплантацию аортального клапана как последний вариант лечения этого относительно молодого пациента. Симптомы данного тяжелого больного свидетельствовали о сложности его лечения, так как у него также была подострая ишемия нижних конечностей вследствие окклюзий (полного закрытия) бедренных артерий в результате атеросклероза, что препятствовало трансфеморальному (через бедренную артерию) доступу имплантации. Вмешательство провели совместно А. Крибье, Х. Ельчанинофф и К. Трон через незапланированный антеградный транссептальный подход (доступ для имплантации транскатетерного клапана путем прокола межпредсердной перегородки для заведения инструментов в область аортального клапана через следующие анатомические структуры: бедренная вена, правое предсердие, левое предсердие, митральный клапан, левый желудочек). Несмотря на то что вмешательство было незапланированным, каждый его шаг был удивительно простым.

После имплантации гемодинамические и эхокардиографические результаты исследования были значительно лучше, без клапанного градиента. Артериальное давление возвратилось к норме, что позволило прекратить использование вазопрессоров (лекарственных препаратов для повышения артериального давления). У пациента не отмечено признаков окклюзии (закрытия) устьев коронарных артерий (артерий, кровоснабжающих сердце) или нарушения структур митрального клапана, нарушений предсердно-желудочковой проводимости. Интересно, что даже после теоретического и экспериментального обоснования возможности транскатетерной имплантации аортального клапана четыре года (1995–1999) А. Крибье тщетно потратил на поиск биомедицинской компании, которой было бы интересно участие в данном проекте. Технические эксперты приводили длинный перечень инженерных проблем и возможных осложнений, в том числе обструкции устьев коронарных артерий, механические осложнения аортального и митрального клапанов, раннюю дислокации и инсульт. Некоторые даже объявили проект «самым безумным, о котором когда-либо заявляли» [3].

С тех пор прошло менее 20 лет, но концепция изменилась настолько, что если на заре внедрения данного метода транскатетерная имплантация аортального клапана рассматривалась для пациентов, не подходящих для «открытой» хирургии, то сейчас «открытая» коррекция аортального стеноза показана больным, не подходящим для транскатетерной имплантации клапана.

В СССР пионерами баллонной вальвулопластики (процедуры, послужившей основой для последующего внедрения технологии транскатетерного протезирования клапана сердца) митрального и аортального клапанов стали ленинградские профессора В.А. Силин и В.К. Сухов. Они стали разработчиками баллонного катетера собственной конструкции для вальвулопластики клапанов сердца. В Российской Федерации первая трансапикальная (через верхушку сердца) имплантация транскатетерного клапана выполнена в НЦССХ им. А.Н. Бакулева в 2009 г. академиками Л.А. Бокерия и Б.Г. Алекяном. В этом же году Б.Г. Алекян провел транскатетерную имплантацию клапана [4].

Говоря о потребности в выполнении транскатетерного протезирования аортального клапана в странах Европейского союза и России, можно привести следующие расчеты. Расчетный уровень ежегодной потребности в данном вмешательстве для стран Европейского союза на основании действующих рекомендаций составляет 115 тыс. в год (226 на 1 млн). В случае если показания к транскатетерному протезированию аортального клапана будут расширены с включением больных низкого хирургического риска (что уже и происходит), группа кандидатов на эндопротезирование возрастет до 177 тыс. в год (348 на 1 млн). На основании представленного алгоритма потребность в этих процедурах для Российской Федерации составляет 18 400 и 24 900 вмешательств в год (по актуальным и расширенным показаниям соответственно) [3]. В 2019 г. в России выполнено только около 1 200 транскатетерных протезирований аортального клапана, что ниже расчетной потребности примерно в 20 раз.

В качестве демонстрации развития технологии транскатетерного протезирования аортального клапана (ТПАК) в отечественном здравоохранении в настоящей публикации кратко представлены динамический анализ клинико-демографических и периоперационных показателей пациентов с тяжелым дегенеративным стенозом аортального клапана, технических аспектов вмешательства, а также оценка госпитальных исходов лечения и определение тенденций развития данного направления в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ).



А. Крибье на конференции TCT Russia в 2019 г. в Москве читает доклад о развитии транскатетерного протезирования аортального клапана
A. Cribier presents a report on the development of transcatheter aortic valve prostheses at the TCT Russia 2019 conference in Moscow



Академик РАН главный внештатный специалист Минздрава России по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Б.Г. Алекян демонстрирует транскатетерный протез аортального клапана
Member of the Russian Academy of Sciences, Lead Consultant on Image-guided Endovascular Diagnostics and Treatment of the Ministry of Health of the Russian Federation, B.G. Alekyan is presenting a transcatheter aortic valve prosthesis

Что такое стеноз аортального клапана и как его протезировать под местной анестезии без разрезов

Аортальный клапан – один из четырех клапанов сердца. Расположен между главной насосной камерой сердца (левым желудочком) и крупнейшим магистральным сосудом организма – аортой, несущей под высоким давлением насыщенную кислородом кровь в органы и ткани. Аортальный клапан в норме состоит из соединительнотканного плотного фиброзного кольца, к которому крепятся три створки клапана, открывающиеся в сторону аорты в момент сокращения (систолы) левого желудочка, выбрасывающего кровь в аорту, и плотно смыкающиеся в момент расслабления (диастолы) сердца, не давая крови из аорты попасть обратно в левый желудочек (рис. 3).

Согласно данным литературы, частота выявляемости тяжелого сужения аортального клапана среди лиц в возрасте 65 лет и старше составляет 4,4%. Речь идет о так называемом дегенеративном или кальцинированном стенозе аортального клапана, факторами риска развития которого являются те же самые факторы, которые приводят к развитию атеросклероза артерий: высокое артериальное давление и уровень холестерина, сахарный диабет, курение, малоподвижный образ жизни. Кроме этого, известно о генетических факторах, предрасполагающих к дегенеративному изменению створок аортального клапана и отложению в них кальция.

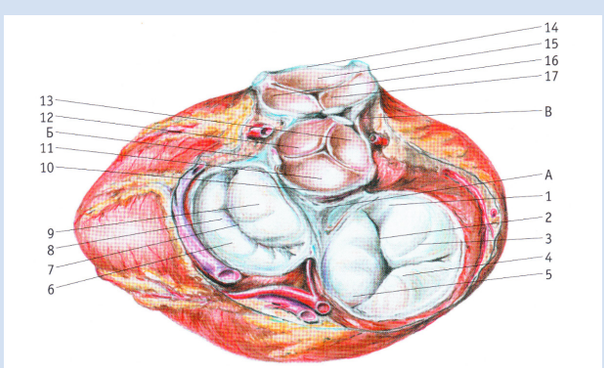


Рисунок 3. Фиброзный скелет и клапаны сердца: *A* – правый фиброзный треугольник; *B* – левый фиброзный треугольник; *C* – сухожилие артериального конуса; *1* – правый предсердно-желудочковый клапан; *2* – правое предсердно-желудочковое отверстие; *3* – передняя створка; *4* – задняя створка; *5* – перегородочная створка; 6 – митральный клапан; *7* – левое предсердно-желудочковое отверстие; *8* – задняя створка (прилегает к боковой стенке желудочка); *9* – передняя створка (обращена к межжелудочковой перегородке); *10* – аортальный клапан; *11* – задняя полулунная заслонка; *12* – левая полулунная заслонка; *13* – правая полулунная заслонка; *14* – клапан легочного ствола; *15* – передняя полулунная заслонка; *16* – левая полулунная заслонка; *17* – правая полулунная заслонка. Источник: В.К. Сухов, П.И. Бегун. Функциональная анатомия сердца. В кн.: Диагностика и рентгенохирургическое лечение ревматических пороков сердца. Руководство. Под ред. Л.С. Кокова, В.К. Сухова, Б.Е. Шахова. М.: ООО «Соверо-принт», 2006;15-27.
Figure 3. Fibrous skeleton and heart valves: *A* – Right fibrous trigone; *B* – left fibrous trigone; *C* – tendon of the conus arteriosus; *1* – right atrioventricular valve; *2* – right atrioventricular orifice; *3* – anterior cusp; *4* – posterior cusp; *5* – septal cusp; *6* – mitral valve; *7* – left atrioventricular opening; *8* – posterior cusp (adjacent to the lateral wall of the ventricle); *9* – anterior cusp (facing the interventricular septum); *10* – aortic valve; *11* – posterior semilunar cusp; *12* – left semilunar cusp; *13* – right semilunar cusp; *14* – pulmonary trunk valve; *15* – anterior semilunar cusp; *16* – left semilunar cusp; *17* – right semilunar cusp. Source: Sukhov V.K., Begun P.I. Functional anatomy of the heart. In: Diagnosis and X-ray surgical treatment of rheumatic heart defects. Guide. L.S. Kokov, V.K. Sukhov, B.E. Shakhov (Eds.). Moscow: Sovero-print LLC, 2006;15-27.

В норме площадь открытия аортального клапана составляет около 3 см^2. Когда створки аортального клапана подвергаются дегенеративным изменениям с их выраженной деформацией, отложением в них кальция, происходит неполное открытие створок клапана, площадь его открытия уменьшается, в тяжелых случаях достигая всего лишь 0,5–1,0 см^2. Формируется так называемый градиент давления на клапане (разница между давлением в левом желудочке и аорте), который в норме отсутствует, а при аортальном стенозе может достигать и даже превышать 100 мм рт. ст., вследствие чего увеличивается скорость потока крови на аортальном клапане, при тяжелом пороке превышающая 4 м в секунду. При этом левый желудочек сердца начинает испытывать перегрузку, ведь для того чтобы изгнать кровь в аорту, ему приходится преодолевать значительное сопротивление, вызванное сужением аортального клапана. Так, при систолическом градиенте давления 100 мм рт. ст. для создания артериального давления, необходимого для нормальной жизнедеятельности организма, левый желудочек вынужден создавать давление более 200 мм рт. ст., а при повышенном артериальном давлении у пациентов с артериальной гипертензией и тяжелым аортальным стенозом давление в полости левого желудочка может достигать 250–300 мм рт. ст. Такая постоянная перегрузка левого желудочка у лиц с аортальным стенозом приводит к компенсаторной гипертрофии сердца (увеличению его объемов и массы), что негативно сказывается на системном и миокардиальном кровообращении, а со временем приводит к срыву компенсаторных механизмов и появлению таких грозных симптомов, как одышка (сначала при физической нагрузке, а затем и в покое, плохая переносимость горизонтального положения), боли в грудной клетке (чаще всего боли загрудинные, давящего характера, обусловлены недостатком кровоснабжения гипертрофированного миокарда левого желудочка, работающего с постоянной перегрузкой) и предобморочные или обморочные (синкопальные) состояния, характеризующиеся кратковременными эпизодами потери сознания, связанными с недостаточным кровоснабжением головного мозга. На этапе декомпенсации снижается и сократительная способность сердца, что при ультразвуковом исследовании проявляется

в виде снижения такого показателя, как фракция выброса левого желудочка (доля объема крови, которую левый желудочек изгоняет в аорту при сокращении; в норме этот показатель составляет 55% и более). При консервативном лечении, несмотря на асимптомный характер течения болезни, прослеживается снижение выживаемости до 60–65% к третьему году наблюдения при трансаортальной скорости кровотока более 5 м/сек и фракции выброса левого желудочка менее 60%.

Важно заметить, что левый желудочек обладает крайне высоким потенциалом компенсаторных возможностей, и аортальный стеноз годами может протекать бессимптомно, когда его можно диагностировать только на основании аускультации (прослушивания) сердца врачом при помощи фонендоскопа или на основании эхокардиографии (ультразвукового исследования сердца, являющегося «золотым стандартом» диагностики данного заболевания). Появление симптомов (проявлений) аортального стеноза в виде одного или даже трех основных признаков (одышки, болей в грудной клетке и обморочных состояний, называемых клиницистами зловещей триадой) указывает на истощение компенсаторных возможностей левого желудочка и крайне неблагоприятный ближайший прогноз при отсутствии хирургического или рентгенэндоваскулярного лечения.

Протезирование аортального клапана должно быть настоятельно рекомендовано всем симптомным пациентам с тяжелым аортальным стенозом. Выбор способа коррекции тяжелого аортального стеноза в медицинской практике основывается на современных рекомендациях профессиональных ассоциаций, составленных с учетом принципов доказательной медицины, главной составляющей которой являются результаты крупных международных или многоцентровых рандомизированных (распределение пациентов в группы исследования происходит независимым от исследователей способом) исследований. На сегодняшний день транскатетерная имплантация аортального клапана может рассматриваться у пациентов крайне высокого, высокого или промежуточного хирургического риска. Класс доказательности I с уровнем доказательности A является наивысшим и свидетельствует об абсолютных преимуществах в лечении пациентов при помощи того или иного метода. При этом шкалы, позволяющие оценить хирургический риск, учитывают срочность необходимой операции, степень декомпенсации состояния пациента, сократительную способность сердца и сопутствующие заболевания.

После того как диагноз аортального стеноза установлен и подтвержден данными ультразвуковой диагностики (эхокардиография), мультидисциплинарная команда (группа врачей нескольких специальностей), в данном случае состоящая из кардиолога, рентгенохирурга и кардиохирурга, на основании клинических рекомендаций и с учетом состояния и особенностей конкретного пациента выбирает оптимальный способ протезирования аортального клапана: хирургический или транскатетерный. Транскатетерный метод в силу малой инвазивности часто является более привлекательным, когда речь идет о пациентах пожилого (старше 65 лет) и старческого (старше 75 лет) возраста, с выраженными симптомами заболевания, декомпенсацией состояния, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и сниженной сократительной способностью сердца. Необходимо заметить, что доказательная база транскатетерной имплантации аортального клапана уже сейчас демонстрирует преимущества данного метода и его приемлемость и в менее тяжелых группах пациентов (с промежуточным и даже низким хирургическим риском). Действительно, тенденции развития метода транскатетерной имплантации аортального клапана таковы, что уже в самое ближайшее время в странах с развитыми системами здравоохранения и высокотехнологичной медициной на «открытое» вмешательство по протезированию аортального клапана будут направляться пациенты, по тем или иным причинам не подходящие для транскатетерной имплантации клапана.

Важнейший диагностический этап при планировании транскатетерной имплантации аортального клапана заключается в выполнении пациенту мультиспиральной компьютерной томографии сердца и аорты по специальному протоколу с синхронизацией исследования с электрокардиограммой для получения изображений с максимальным качеством. Данное исследование проводят для количественных измерений различных анатомических структур сердца аорты и подвздошно-бедренных артерий. На основании этих измерений делается заключение о технической возможности транскатетерной имплантации того или иного вида протеза, рисках данного вмешательства, наличии или отсутствии возможности оптимального вида сосудистого доступа для доставки клапана (рис. 4).

Оптимальным способом сосудистого доступа для транскатетерной имплантации аортального клапана считается общая бедренная артерия. Анатомически общая бедренная артерия располагается в области головки бедренной кости. В этой связи ее прокол для заведения инструментов и системы доставки транскатетерного аортального клапана осуществляется в паховой области. Имеет значение степень извитости, атеросклероза и кальциноза подвздошных и бедренных артерий. Для заведения системы доставки транскатетерного аортального клапана, как правило, используют сторону с минимальными проявлениями извитости и атеросклероза.

При отсутствии возможности проведения системы доставки с протезом клапана (он расположен на системе доставки в сложенном состоянии, что позволяет провести его к месту имплантации через отверстие в артерии около 7 мм и расправить в зоне аортального клапана) через общую бедренную артерию (например, при ее закрытии или выраженном атеросклеротическом сужении) рассматривается возможность альтернативного доступа (например, через подключичную артерию или верхушку сердца). К сожалению, альтернативные сосудистые доступы являются более инвазивными и требуют проведения наркоза и искусственной вентиляции легких, тогда как бедренный доступ осуществим с использованием местной анестезии, при сохраненном сознании и спонтанном дыхании пациента (при необходимости к местной анестезии добавляют те или иные успокаивающие или анальгетические препараты для более комфортного состояния больного).

Транскатетерное вмешательство проводится в условиях стерильной рентгеноперационной (катетеризационной лаборатории), оснащенной ангиографической установкой, включающей рентгенопрозрачный управляемый операционный стол, дугу, вращающуюся вокруг пациента под разными углами (с одной ее стороны расположена рентгеновская трубка, генерирующая рентгеновское излучение, с другой – электронно-оптический преобразователь, осуществляющий цифровую обработку данных с их трансляцией в виде изображений на мониторы). Кроме этого, современная рентгеноперационная оснащена целым комплексом оборудования для мониторинга жизненно важных функций пациента (станции для инвазивной и неинвазивной оценки параметров кровообращения, насыщения крови кислородом, электрокардиограммы) и оборудования для выполнения различных вариантов анестезиологической защиты пациента и реанимационных мероприятий (аппарат для искусственной вентиляции легких, дефибриллятор, аппараты для поддержки кровообращения – внутриаортальный баллонный контрпульсатор, аппарат для экстракорпоральной мембранной оксигенации).

С учетом того что транскатетерное вмешательство выполняется под контролем флюороскопии и флюорографии, медицинский персонал работает с применением средств индивидуальной защиты от рентгеновского излучения (юбки, фартуки и воротники из просвинцованной резины, рентгенозащитные очки) и в стерильных халатах и перчатках. Масса средств индивидуальной защиты от рентгеновского излучения, которые использует каждый участник операционной бригады, может достигать 6–7 кг, длительность среднестатистической операции транскатетерной имплантации аортального клапана от момента прокола бедренной артерии до удаления из нее инструментов зачастую не превышает 90–120 мин, в некоторых случаях, когда хирурги сталкиваются с теми или иными техническими сложностями, операция может потребовать больше времени.

Ключевым моментом интраоперационной визуализации для правильного позиционирования и имплантации транскатетерного протеза аортального клапана служит введение рентгеноконтрастного вещества в корень аорты с визуализацией зоны фиброзного кольца аортального клапана, синусов аор-

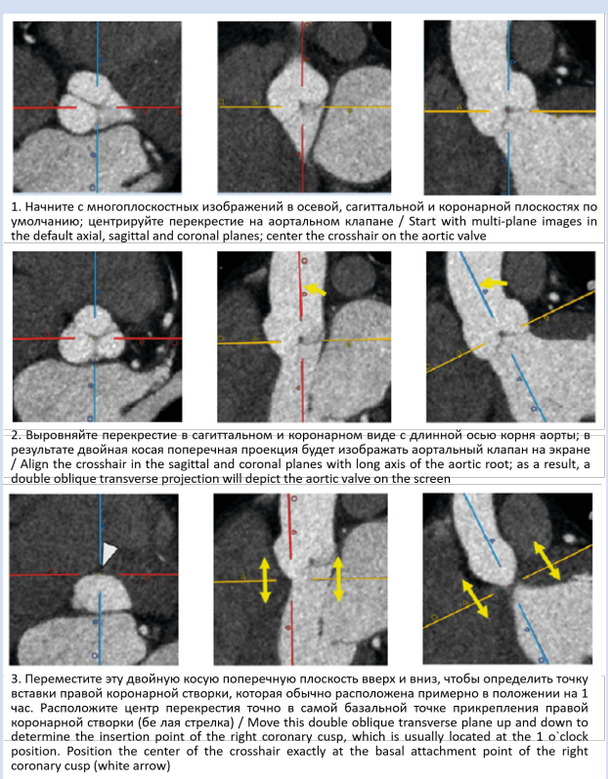


Рисунок 4. Некоторые этапы анализа мультиспиральной компьютерной томографии для выполнения количественной обработки изображений с выбором того или иного вида и типоразмера транскатетерного протеза аортального клапана [3]
Figure 4. Multispiral computed tomography used for quantitative image analysis and selection of type and standard size of a transcatheter aortic valve prosthesis [3]



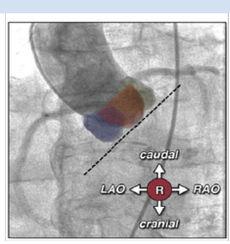
Современная рентгеноперационная для выполнения транскатетерной имплантации аортального клапана [3]
Modern image-guided operating room for performing transcatheter aortic valve replacement [3]

ты. При этом хирурги, вращая под нужными углами дугу ангиографической установки, выбирают оптимальные проекции для имплантации протеза в аортальную позицию. Крайне важно для каждого вида транскатетерного протеза соблюсти оптимальные пропорции глубины его расположения в выводном отделе левого желудочка с одной стороны и высоты выстояния протеза в восходящую аорту (рис. 5). Чрезмерно глубокая (со смещением в левый желудочек) имплантация клапана сопряжена с рисками нарушения проводимости импульсов в сердце, заставляющих работать сердечную мышцу с нужной частотой. В подобных случаях нередко требуется установка постоянного электрокардиостимулятора. Слишком высокая позиция (выстояние в аорту) протеза аортального клапана может привести к компрометации устьев коронарных артерий, кровоснабжающих сердечную мышцу, а также к дислокации протеза из зоны аортального клапана в аорту.

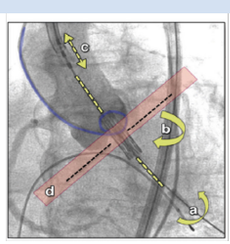


Операционная бригада с использованием средств индивидуальной защиты от рентгеновского излучения, стерильных халатов и перчаток в условиях рентгеноперационной выполняет транскатетерную имплантацию аортального клапана
Heart team performs transcatheter aortic valve replacement using personal protection equipment for radiation safety, sterile gowns and gloves in the image-guided operating room

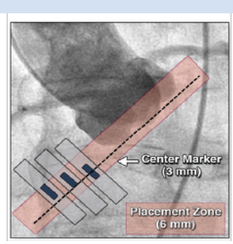
В большинстве случаев процесс имплантации транскатетерного протеза аортального клапана требует сверхчастой электрокардиостимуляции, которая заключается в предварительной установке в правый желудочек специального электрода для электрокардиостимуляции, на который при помощи временного электрокардиостимулятора подаются импульсы, заставляющие сердце сокращаться с частотой 180–200 ударов в минуту. Основной смысл сверхчастой стимуляции сердца заключается в том, что в момент имплантации клапана, зачастую занимающий 30–60 секунд, необходимо снизить систолическое артериальное давление до уровня 50–55 мм рт. ст. посредством уменьшения сердечного выброса (объема крови, выбрасываемого из левого желудочка в аорту). Такие показатели гемодинамики минимизируют риски смещения протеза аортального клапана в момент его имплантации. Некоторые виды современных аортальных



(A) Ангиограмма корня аорты показывает перпендикулярный вид при имплантации, получаемый при использовании «правила правой створки» / An angiogram of the aortic root shows a perpendicular view during implantation, obtained using the "right cusp rule" (26).



(B) Угловой Pigtail в правом коронарном синусе служит маркером во время выравнивания протеза перед имплантацией. Вращение против часовой стрелки доставляющей системы (до максимума в 180 градусов) переводит клапан в более заднюю и соосную позицию (b). Точная регулировка высоты нахождения клапана достигается при помощи поворота специального колёсика на рукояти системы доставки (c). Центральный маркер на клапане позиционируется в красной зоне размещения (d) / The angular Pigtail in the right coronary sinus serves as a marker during the alignment of the prosthesis before implantation. Counterclockwise rotation of the delivery system (up to a maximum of 180 degrees) moves the valve to a more backward and coaxial position (b). Precise adjustment of the height of the valve is achieved by turning a special wheel on the handle of the delivery system (c). The central marker on the valve is positioned in the red placement zone (d).



(C) Отображается 6-миллиметровая зона размещения центрального маркера клапана (длина 3 мм) вместе с его позиционированием относительно чёрной с точками линии кольца. LAO – левая передняя косая проекция, RAO – правая передняя косая проекция / The 6 mm placement area of the central valve marker (length 3 mm) is displayed along with its positioning relative to the black dotted ring line. LAO – left anterior oblique projection, RAO - right anterior oblique projection

Рисунок 5. Ангиограмма корня аорты с выбором оптимальной проекции имплантации транскатетерного аортального клапана. Можно видеть контуры корня и восходящей аорты, отходящие от аорты левую и правую коронарные артерии. Пунктирной линией показана область фиброзного кольца аортального клапана, служащая ориентиром при выборе глубины расположения и имплантации протеза клапана [3]
Figure 5. Angiogram of the aortic root with the optimal projection of the transcatheter aortic valve replacement. The contours of the root and ascending aorta, the left and right coronary arteries extending from the aorta are visible. The dotted line indicates the area of aortic annulus, which serves as a guideline for choosing the placement zone of aortic valve prosthesis [3]

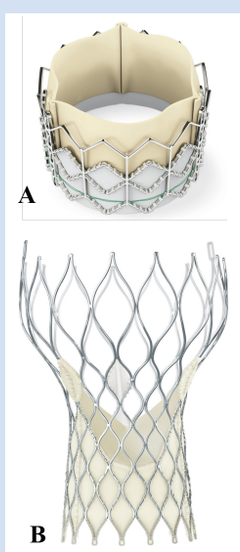


Рисунок 6. Современные виды аортальных клапанов сердца для транскатетерной имплантации: *A* – баллонорасширяемый клапан Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Corp., США); *B* – саморасширяющийся клапан CoreValve (Medtronic, Inc., США)
Figure 6. Modern types of aortic heart valves for transcatheter implantation: *A* – balloon-expandable valve Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, USA); *B* – self-expanding valve CoreValve (Medtronic, Inc., USA)

клапанов сердца для транскатетерной имплантации представлены на рис. 6.

После имплантации клапана адекватность его расположения и функционирования оценивают при помощи рентгенографии с введением рентгеноконтрастного вещества в аорту и эхокардиографии, по результатам которой определяют функцию протеза (рис. 7).

При адекватной функции протеза вмешательство завершается. Наиболее перспективным направлением конструкции транскатетерных протезов аортального клапана являются репозиционируемые модели. Они позволяют «собрать» клапан в случае его неоптимального расположения и имплантировать заново. В конце вмешательства все инструменты извлекаются. Осуществляется закрытие отверстия в общей бедренной артерии после извлечения системы доставки клапана диаметром около 7 мм. Наиболее перспективным методом достижения этой цели представляется использование ушивающих эндоваскулярных устройств, которые устанавливают в область прокола общей бедренной артерии в момент ее первичного прокола вначале вмешательства (рис. 8).

Далее пациенту назначают строгий постельный режим, осуществляют мониторинг жизненно важных функций в условиях отделения реанимации или палаты интенсивной терапии в течение 24–48 ч. При штатном течении послеоперационного периода спустя 24–48 ч пациент активизируется, расширяется его двигательный режим. Проводится дополнительный контроль функции протеза аортального клапана при помощи эхокардиографии, мониторируется электрокардиограмма, оценивается зона прокола общей бедренной артерии. В отсутствие значимых отклонений пациент выписывается из стационара для амбулаторного наблюдения у кардиолога. В отличие от стандартного способа протезирования аортального клапана пациенты после транскатетерной имплантации протеза выписываются из лечащего учреждения и восстанавливаются намного быстрее. Это связано с намного меньшей инвазивностью данного вмешательства по сравнению с «открытой» операцией. Более того, для ряда пациентов высокого и крайне высокого хирургического риска транскатетерная имплантация аортального клапана остается единственной опцией хирургического лечения, способной сохранить жизнь.

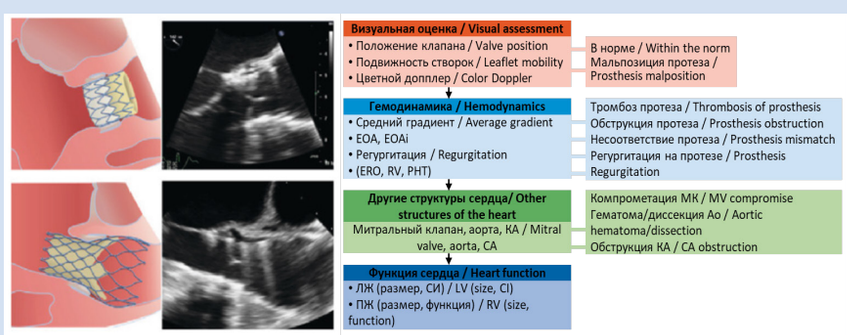


Рисунок 7. Алгоритм оценки функции транскатетерного аортального клапана при помощи интраоперационной эхокардиографии
Примечание: *Ао – аорта; КА – коронарная артерия; ЛЖ – левый желудочек; МК – митральный клапан; ПЖ – правый желудочек; СИ – сердечный индекс.*
Figure 7. Algorithm for evaluating the function of the transcatheter aortic valve using intraoperative echocardiography
Note: *CA – coronary artery; CI – cardiac index; LV – left ventricle; MV – mitral valve; RV – right ventricle.*

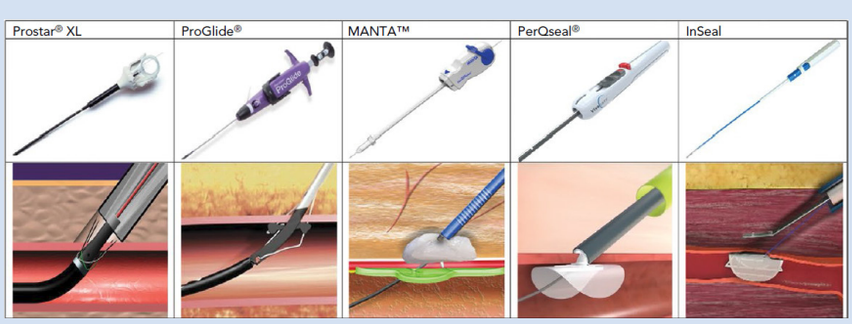


Рисунок 8. Различные виды эндоваскулярных устройств, используемых для ушивания общей бедренной артерии после удаления системы доставки транскатетерного аортального клапана. Источник: van Wiechen M.P., Ligthart J.M., Van Mieghem N.M. Large-bore Vascular Closure: New Devices and Techniques. *Interv. Cardiol.* 2019;14(1):17-21. doi: 10.15420/icr.2018.36.1
Figure 8. Various types of endovascular devices used to suture the common femoral artery after removal of the transcatheter aortic valve delivery system. Source: van Wiechen M.P., Ligthart J.M., Van Mieghem N.M. Large-bore Vascular Closure: New Devices and Techniques. *Interv. Cardiol*. 2019;14(1):17-21. doi: 10.15420/icr.2018.36.1

Развитие транскатетерного протезирования аортального клапана в отечественном здравоохранении

В рамках одноцентрового регистра проанализированы результаты лечения 176 пациентов, которым в НИИ КПССЗ с 2014 по 2022 г. выполнено ТПАК. Для оценки динамики и основных трендов сформированы две группы больных. Первая группа – 72 пациента, которым ТПАК проведено на этапе становления технологии в НИИ КПССЗ с 2014 по 2019 г. Вторая группа – 104 пациента, которым ТПАК проведено с 2020 по 2022 г.

В представленном нами одноцентровом исследовании соотношение видов протезов, используемых при ТПАК в периоды 2014–2019 гг. и 2020–2022 гг., существенно не отличалось – в большинстве случаев преобладали самораскрывающиеся устройства. Указанные данные

полностью соответствуют мировым тенденциям, согласно которым большинство компаний, производящих транскатетерные аортальные клапаны, выпускают самораскрывающиеся протезы, основным преимуществом которых служит частичная или полная репозиционируемость, тогда как главным преимуществом баллонорасширяемых протезов становится их универсальность (возможность имплантации в любую позицию помимо аортальной). При этом результаты использования самораскрывающихся и баллонорасширяемых протезов, по данным литературы, сопоставимы [5].

В проведенном исследовании отмечен значимый тренд увеличения доли случаев ТПАК с применением ушивающих устройств (с 72 до 99%) и снижения доли случаев применения искусственной вентиляции легких и тотальной внутривенной анестезии (с 40,3 до 2,9%) [6], что полностью соответствует мировому тренду, направленному на миниинвазивный подход при ТПАК. Данный метод заключается в отказе от общей анестезии, чреспищеводной эхокардиографии и «открытого» хирургического доступа к бедренной артерии. Все это имеет как клиническую, так и медико-финансовую целесообразность [7, 8]. Несмотря на минимизацию инвазивности ТПАК в НИИ КПССЗ, продолжительность пребывания пациентов в отделении реанимации и стационаре после ТПАК в динамике не изменилась, составив 3 и 11 сут соответственно. Вероятнее всего, это связано с такими факторами, как наличие в отечественной системе здравоохранения стандартов пребывания пациентов в стационаре, а также с неоптимальными условиями наблюдения и лечения пациентов после высокотехнологичных операций на амбулаторном этапе (*таблица*).

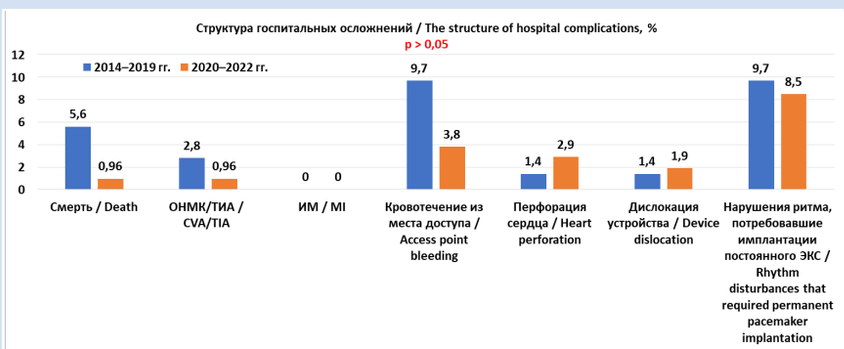


Рисунок 9. Структура госпитальных осложнений ТПАК в НИИ КПССЗ с 2014 по 2022 г.
Примечание: *ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ЭКС – электрокардиостимулятор.*
Figure 9. Hospital complications after TAVR in the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases from 2014 to 2022
Note: *CVA – cerebrovascular accident; MI – myocardial infarction; TIA – transient ischemic attack.*

Уменьшение количества случаев с кровотечением из зоны сосудистого доступа, требующих гемотрансфузии и/или хирургического вмешательства (с 9,7 до 3,8%) [9], а также существенное снижение показателя госпитальной летальности, с 5,6 до 1%, в представленном исследовании связаны с кривой обучения хирургов, появлением новых усовершенствованных поколений транскатетерных клапанов и абсолютным доминированием прецизионного пункционного доступа под ангиографическим контролем

Госпитальные исходы ТПАК в НИИ КПССЗ с 2014 по 2022 г.
Hospital outcomes in the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases from 2014 to 2022

Характеристика / Characteristic		Пациенты 2014–2019 гг. / Patients 2014–2019, n = 72	Пациенты 2020–2022 гг. / Patients 2020–2022, n = 104	p
Длительность нахождения, дней / Length of stay, days, Me (Q1–Q3)	В отделении реанимации / In the intensive care unit	3 (2–3)	3 (2–3)	0,361
	В стационаре / In the hospital	11 (9–12)	11 (9–12)	0,059
ФК ХСН (NYHA) при выписке / CHF, FC (NYHA) at discharge, n (%)	I–II	54 (75)	63 (60,6)	0,278
	III–IV	18 (25)	41 (39,4)	0,128
Фракция выброса / Ejection fraction, %, Me (Q1–Q3)		64,5 (60–66,3)	65 (61,3–68)	0,14
Средняя скорость на АК / Average velocity on the AV, Me (Q1–Q3)		134 (105–161)	135 (113–156)	0,694
Транспротезная регургитация на АК / Transvalvular regurgitation on the AV, > 1 ст. / st., n (%)		8 (11,1)	13 (12,7)	0,817
Максимальный градиент на АК, мм рт. ст. / Maximum gradient on the AV, mmHg, Me (Q1–Q3)		15 (12–19)	16 (12–21)	0,35
Средний градиент на АК, мм рт. ст. / Average gradient on the AV, mmHg, Me (Q1–Q3)		7 (6–10)	8 (6–11)	0,32

Примечание: *АК – аортальный клапан; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *AV – aortic valve; CHF – chronic heart failure; FC – functional class; NYHA – New-York Heart Association.*

с применением ушивающих устройств, что также полностью соответствует мировым тенденциям (рис. 9) [8].

Таким образом, на примере становления и реализации технологии ТПАК на протяжении девяти лет в НИИ КПССЗ показано соответствие развития данного направлении в российском здравоохранении мировым трендам. Продемонстрированы увеличение количества ежегодно выполняемых ТПАК, отказ от «открытого» хирургического доступа к общей бедренной артерии и искусственной вентиляции легких в пользу применения эндоваскулярных, ушивающих устройств и операций, выполняемых в условиях местной анестезии с седацией, при сохраненном сознании и спонтанном дыхании пациентов. Выявлено пятикратное снижение госпитальной летальности, некоторое уменьшение количества случаев ТПАК, осложненных нарушением проводимости с последующей установкой постоянного электрокардиостимулятора, а также уменьшение времени выполнения вмешательства.

Заключение

Благодаря смелым инновационным идеям и творческим, талантливым и отважным врачам и ученым в современной медицине представлена такая перспективная и активно развивающаяся высокотехнологичная малоинвазивная специальность, как рентгенохирургия. Это направление объединяет достижения кардиологии, интервенционной кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, неврологии, нейрохирургии, онкологии, гинекологии, методик визуализации и новых компьютерных цифровых технологий, позволяет оказывать эффективную помощь пациентам с заболеваниями системы кровообращения: от внутриутробного периода и первых часов жизни человека (детям с врожденными пороками сердца) до пациентов пожилого и старческого возраста с атеросклерозом различной локализации, приобретенными пороками сердца и другими заболеваниями. Одной из наиболее востребованных технологий рентгенохирургии в настоящее время является транскатетерная имплантация клапанов сердца, интегрирующая достижения медицины и инженерной мысли, выполняемая без разрезов, наркоза, искусственных вентиляции легких и кровообращения, позволяющая спасать и улучшать качество жизни больных.

Конфликт интересов

В.И. Ганюков и Р.С. Тарасов входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.Ю. Колесников заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Ганюков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках поискового научного исследования «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии» № 0419-2023-0002.

Информация об авторах

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук заведующий отделом хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3882-709X

Колесников Алексей Юрьевич, младший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Ганюков Иван Владимирович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7660-4730

Author Information Form

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

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

Kolesnikov Alexey Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular Imaging, Image-guided Endovascular Diagnostics and Treatment Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6247-1287

Ganyukov Ivan V., Image-guided Endovascular Diagnostics and Treatment Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7660-4730

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 4 томах. Под ред. Б.Г. Алекяна. М.: Издательство Литтерра;2017. Т. 2: Ишемическая болезнь сердца. С. 21-26.

2. MedMarket Diligence. Global dynamics of surgical and interventional cardiovascular procedures, 2015–2022 [report #C500]. (MedMarket Diligence, 2016).

3. Протопопов А. В., Ганюков В. И., Тарасов Р. С. Транскатетерные вмешательства при патологии клапанов сердца. Красноярск: Версо; 2021. 528 с.

4. Рентгенэндоваскулярная хирургия. Национальное руководство: в 4 томах Под ред. Б.Г. Алекяна . М.: Издательство Литтерра; 2017. Т. 4: Структурные заболевания сердца. С. 17-18.

5. Feistritzer H.J., Kurz T., Stachel G., Hartung P., Lurz P., Eitel I., Marquetand C., Nef H., Doerr O., Vigelius-Rauch U., Lauten A., Landmesser U., Treskatsch S., Abdel-Wahab M., Sandri M., Holzhey D., Borger M., Ender J., Ince H., Öner A., Meyer-Saraei R., Hambrecht R., Wienbergen H., Fach A., Augenstein T., Frey N., König I.R., Vonthein R., Funkat A.K., Berggreen A.E., Heringlake M., Desch S., de Waha-Thiele S., Thiele H.; SOLVE-TAVI Investigators. Impact of Anesthesia Strategy and Valve Type on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2021;77(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.007

6. Butala N.M., Chung M., Secemsky E.A., Manandhar P., Marquis-Gravel G., Kosinski A.S., Vemulapalli S., Yeh R.W., Cohen D.J. Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Variation in Practice and Outcomes. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jun 8;13(11):1277-1287. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.008.

7. Sathananthan J., Lauck S., Webb J.G., Wood D.A. Minimalist Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Right Pathway Forward? Interv Cardiol Clin. 2018;7(4):435-443. doi: 10.1016/j.iccl.2018.07.001

8. Sawan M.A., Calhoun A.E., Grubb K.J., Devireddy C.M. Update on Minimalist TAVR Care Pathways: Approaches to Care in 2022. Curr Cardiol Rep. 2022;24(9):1179-1187. doi: 10.1007/s11886-022-01737-x

9. Stortecky S., Franzone A., Heg D., Tueller D., Noble S., Pilgrim T., Jeger R., Toggweiler S., Ferrari E., Nietlispach F., Taramasso M., Maisano F., Grünenfelder J., Muller O., Huber C., Roffi M., Carrel T., Wenaweser P., Windecker S. Temporal trends in adoption and outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a Swiss TAVI Registry analysis. Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes 2019;5(3):242-251. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy048.

REFERENCES

1. Rentgenjendovaskuljarnaja hirurgija. Nacional'noe rukovodstvo: v 4 tomah. Pod red. B.G. Alekjana. M.: Izdatel'stvo Litterra;2017. T. 2: Ishemicheskaja bolezn' serdca. C. 21-26. (InRussian)

2. MedMarket Diligence. Global dynamics of surgical and interventional cardiovascular procedures, 2015–2022 [report #C500]. (MedMarket Diligence, 2016).

3. Protopopov A. V., Ganjukov V. I., Tarasov R. S. Transkateternye vmeshatel'stva pri patologii klapanov serdca. Krasnojarsk: Verso; 2021. (In Russian)

4. Rentgenjendovaskuljarnaja hirurgija. Nacional'noe rukovodstvo: v 4 tomah Pod red. B.G. Alekjana . M.: Izdatel'stvo Litterra; 2017. T. 4: Strukturnye zabolevanija serdca. C. 17-18. (In Russian)

5. Feistritzer H.J., Kurz T., Stachel G., Hartung P., Lurz P., Eitel I., Marquetand C., Nef H., Doerr O., Vigelius-Rauch U., Lauten A., Landmesser U., Treskatsch S., Abdel-Wahab M., Sandri M., Holzhey D., Borger M., Ender J., Ince H., Öner A., Meyer-Saraei R., Hambrecht R., Wienbergen H., Fach A., Augenstein T., Frey N., König I.R., Vonthein R., Funkat A.K., Berggreen A.E., Heringlake M., Desch S., de Waha-Thiele S., Thiele H.; SOLVE-TAVI Investigators. Impact of Anesthesia Strategy and Valve Type on Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2021;77(17):2204-2215. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.007

6. Butala N.M., Chung M., Secemsky E.A., Manandhar P., Marquis-Gravel G., Kosinski A.S., Vemulapalli S., Yeh R.W., Cohen D.J. Conscious Sedation Versus General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Variation in Practice and Outcomes. JACC Cardiovasc Interv. 2020 Jun 8;13(11):1277-1287. doi: 10.1016/j.jcin.2020.03.008.

7. Sathananthan J., Lauck S., Webb J.G., Wood D.A. Minimalist Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Right Pathway Forward? Interv Cardiol Clin. 2018;7(4):435-443. doi: 10.1016/j.iccl.2018.07.001

8. Sawan M.A., Calhoun A.E., Grubb K.J., Devireddy C.M. Update on Minimalist TAVR Care Pathways: Approaches to Care in 2022. Curr Cardiol Rep. 2022;24(9):1179-1187. doi: 10.1007/s11886-022-01737-x

9. Stortecky S., Franzone A., Heg D., Tueller D., Noble S., Pilgrim T., Jeger R., Toggweiler S., Ferrari E., Nietlispach F., Taramasso M., Maisano F., Grünenfelder J., Muller O., Huber C., Roffi M., Carrel T., Wenaweser P., Windecker S. Temporal trends in adoption and outcomes of transcatheter aortic valve implantation: a Swiss TAVI Registry analysis. Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes 2019;5(3):242-251. doi: 10.1093/ehjqcco/qcy048.

Для цитирования: *Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Колесников А.Ю., Ганюков И.В. Транскатетерная имплантация аортального клапана: от идеи до внедрения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 152-164. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164*

To cite: *Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Kolesnikov A.Yu., Ganyukov I.V. Transcatheter aortic valve replacement: from idea to implementation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 152-164. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-152-164*

УДК 616.1+614.2 (571.17)
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-165-178

ONLINE

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ МОДЕЛЕЙ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА. ИТОГИ 2010–2023 ГГ.

Г.В. Артамонова, Е.Д. Баздырев, С.А. Макаров

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Представлены региональные особенности традиционных и нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

• Определены и охарактеризованы клинико-организационные параметры организации оказания специализированной медицинской помощи при болезнях системы кровообращения современного этапа в Кемеровской области – Кузбассе.

• Описаны принципы новой клинико-организационной технологии профилактики болезней системы кровообращения, ориентированной на потребности амбулаторных учреждений.

Резюме

В обзоре представлены основные результаты исследований, выполненных сотрудниками отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИ КПССЗ за последние 13 лет. Уникальность полученных результатов в том, что выявлены региональные особенности (на примере Кемеровской области) факторов сердечно-сосудистого риска жителей промышленного региона. Мониторинг здоровья и факторов риска лег в основу разработки инновационных клинико-организационных моделей совершенствования помощи пациентам с болезнями системы кровообращения – от первичного звена до этапа оказания высокотехнологичной медицинской помощи с использованием системного и комплексного подхода, ситуационного анализа. Основу управленческих решений составляют международные стандарты качества, научно обосновывающие риск-ориентированное управление, роль персонала и рабочей среды медицинской организации в повышении результативности и достижении основных целей организации. С использованием проектного подхода внедряются управленческие инструменты внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Ключевые слова Факторы сердечно-сосудистого риска • Болезни системы кровообращения • Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения • Кардиологическая служба Кемеровской области • Система менеджмента качества • НИИ КПССЗ

Поступила в редакцию: *21.01.2024;* ***поступила после доработки:*** *15.02.2024;* ***принята к печати:*** *01.03.2024*

DEVELOPMENT AND SUBSTANTIATION OF PROMISING MODELS OF MEDICAL CARE FOR DISEASES OF CIRCULATORY SYSTEM IN INDUSTRIAL REGION. 2010–2023 RESULTS

G.V. Artamonova, E.D. Bazdyrev, S.A. Makarov

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

Highlights

• We have identified regional peculiarities of traditional and non-traditional cardiovascular risk factors.

Для корреспонденции: *Евгений Дмитриевич Баздырев, bazded@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeny D. Bazdyrev, bazded@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

• We have defined and characterized clinical and organizational characteristics of the specialized care, prevention, and treatment of diseases of the circulatory system in the Kemerovo region - Kuzbass.
• Moreover, we have described the principles of innovative organizational models for improving care for patients with diseases of the circulatory system, focused on the needs of outpatient organizations.

Abstract

The review presents the main research findings obtained at the Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases over the past 13 years of work. The uniqueness of the obtained data lies in the fact that we have identified regional peculiarities of cardiovascular risk factors in residents of an industrial region (using the Kemerovo region data). Data on monitoring of health and risk factors served as the basis for the development of innovative organizational models for improving care for patients with diseases of the circulatory system from the stage of primary care to tertiary care using a systematic and integrated approach, and situational analysis. Management decisions within models are based on international quality standards that reaffirm that risk-based management, the role of personnel and the work environment are the integral to the improvement of performance and the achievement of the main goals of medical organization. Using the project approach, we have implemented management tools for internal quality control and safety of patients and personnel.

Keywords Cardiovascular risk factors • Diseases of the circulatory system • Epidemiology of risk factors for diseases of the circulatory system • Cardiac care in the Kemerovo region • Quality management system • Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Received: *21.01.2024;* ***received in revised form:*** *15.02.2024;* ***accepted:*** *01.03.2024*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
БМД – безопасность медицинской деятельности
БСК – болезни системы кровообращения
ВКК – внутренний контроль качества
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
МП – медицинская помощь
СМК – система менеджмента качества
ФССР – факторы сердечно-сосудистого риска

Введение

Актуальность научных исследований в области здоровьесбережения определяется сохранением проблемы улучшения демографической ситуации в Российской Федерации, несмотря на разработку и внедрение в практику многочисленных современных научных результатов, также поддержку со стороны государства в виде общенациональных и региональных программ модернизации системы здравоохранения [1]. Региональная неоднородность РФ по распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (ФССР) и, соответственно, популяционному риску болезней системы кровообращения (БСК) в значительной степени усложняет эту задачу и требует фундаментальных знаний причинно-следственных закономерностей формирования популяционного риска БСК и на основе этого – разработки практического инструментария сопровождения системы профилактики и оказания медицинской помощи (МП) [2].

При моделировании и прогнозировании развития БСК профессиональный фактор либо не учитывается, либо градируется по обобщенным характеристикам особенностей трудовой деятельности (умственный, физический, операторский труд и др.), что приводит к снижению чувствительности и специфичности прогнозирования развития БСК и их ближайших и отдаленных исходов [3]. Кроме того, профилактические мероприятия на рабочем месте позволяют воздействовать на гомогенные во многих отношениях (условия труда, образ жизни, социальное положение) когорты населения, с высокой эффективностью профилактических вмешательств, со значительным социально-экономическим эффектом, важным для работодателя. Существующие особенности – этнос, сформировавшиеся в результате исторически сложившихся различий в условиях проживания, питания, ведения традиционных видов трудовой деятельности – могут вносить дополнительный вклад в формирование многих кардиометаболических заболеваний [4].

Особую медико-социальную и экономическую значимость здоровьесбережения составляют вопросы организации и качества оказания МП при БСК. Основной заявленный принцип национальной социальной инициативы – человек в центре,

ключевая цель – удовлетворить потребности человека в социальной сфере, повысить его удовлетворенность оказываемыми услугами и сервисами [5]. Своевременность оказания МП рассматривается в том числе с позиции удовлетворения потребности пациента в оказываемой помощи за минимально возможный временной период с достижением требуемых результатов.

К настоящему времени накоплен опыт использования современных систем управления деятельностью медицинской организации, обеспечивающий оказание МП надлежащего качества, снижение уровня осложнений, удовлетворение требований всех заинтересованных сторон. По ISO 9000:2015 оценка эффективности системы управления является сложным и важным процессом, от которого зависит качество решений и оказываемых медицинских услуг для населения [6]. В лечебных учреждениях в роли внешнего потребителя выступает пациент, а в роли внутреннего – медицинский персонал, удовлетворенность которых, согласно рекомендациям Росздравнадзора, должна учитываться при оценке созданных условий оказания качественной МП. Таким образом, актуальность представляет вопрос связи персонала и пациента, от чего в свою очередь зависит качество МП [7]. Это указывает на то, что организации, принявшие на себя обязательства по внедрению, поддержанию и совершенствованию системы менеджмента качества (СМК), обязуются формировать мотивационную политику и реализовывать комплекс мер для обеспечения вовлеченности персонала [8].

В процесс обеспечения внутреннего контроля качества (ВКК) и безопасности медицинской деятельности (БМД) включена значительная часть сотрудников медицинской организации, что предполагает изменение привычных моделей поведения сотрудников. Организация ВКК и БМД требует согласованности и преемственности стратегических, тактических и оперативных целей в организации [9]. В Указе Президента РФ от 6.06.2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в РФ на период до 2025 года» в качестве приоритетных направлений развития среди прочих указаны разработка и внедрение новых медицинских и информационных технологий в здравоохранение, развитие системы управления качеством и цифровизация. Они же представлены в перечне ключевых направлений деятельности Минздрава России на период 2019–2024 гг. Общая цель процесса цифровизации здравоохранения – обеспечение максимального количества жителей страны медицинскими услугами, повышение доступности МП в условиях транспортной разобщенности, масштабности территории и наличия населенных пунктов с разным уровнем жизни. Приближение к этой цели видится в изучении, развитии цифровых технологий, а также обобщении лучших практик их внедрения в различных направлениях клинической медицины.

Поэтому разработка и внедрение перспективных (инновационных) клинико-организационных моделей оказания МП при БСК, основанных на изучении современных социально-экономических, экологических, климатических условий и национальных, генетических особенностей населения, новых форм и методов управления здоровьем населения и деятельностью организаций, обеспечивающих сохранение и укрепление здоровья населения, отражают основные научные направления деятельности НИИ КПССЗ и представляют приоритетную задачу для отдела оптимизации МП при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Эпидемиология особенностей сердечно-сосудистого здоровья населения промышленного региона (Кемеровская область – Кузбасс)

Распространенность ФССР изучена в двух эпидемиологических исследованиях: «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации (ЭССЭ-РФ)» и международного исследования PURE (проспективное исследование городской и сельской эпидемиологии, заключающееся в изучении влияния социальных факторов на хронические неинфекционные заболевания в странах с низким, средним и высоким уровнем доходов). В исследованиях участвовали более 3 тыс. респондентов.

Основные факторы риска БСК среди населения Кемеровской области. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в Кузбассе достигала 43,4%, что превышает аналогичный показатель по РФ в 1,14 раза. С увеличением возраста распространенность АГ закономерно возрастала. Так, наблюдался рост с 26,6 до 65,7% у мужчин и с 9,0 до 54,5% у женщин, что соответствует общероссийскому тренду. Неудовлетворительный контроль артериального давления отмечен в 65,1% случаев, в равной степени как среди мужчин (31,4%), так и среди лиц женского пола (33,7%). С недостижением целевых показателей артериального давления среди жителей региона ассоциированы возраст, наличие сахарного диабета и ожирение [10]. Частота распространенности ожирения среди жителей Кузбасса составила 41,3%, что в 1,74 раза выше, чем по РФ. Среди мужчин показатель увеличивается с 19,6% в 25–34 года до 45,2% в 45–54 года, и в дальнейшем распространенность ожирения оставалась стабильной. У женщин распространенность ожирения с возрастом линейно увеличивалась с 14,1% в 25–34 года до 62,1% в 55–64 лет [11].

Исследование распространенности и взаимосвязи ожирения и АГ среди жителей Кемерова и Кемеровского района продемонстрировало высокую

частоту сочетанных АГ и ожирения. АГ в равной степени наблюдалась как у мужчин (66,2%), так и женщин (66,5%). Ожирение отношения окружности талии / окружности бедра имело аналогичную с АГ закономерность распространения. Избыточный уровень висцерального жира выявлен у 50,6% мужского населения и у 20,9% респондентов женского пола (p < 0,0000). Повышенный индекс висцерального ожирения наблюдался у 33,4% мужчин и 40,5% женщин (p = 0,007) [12, 13]. В группе лиц мужского пола с ожирением по индексу массы тела распространенность АГ достигала 85,4% (рис. 1), в группе женского пола – 85,5% (p = 0,957, рис. 2).

Распространенность гиперхолестеринемии в Кузбассе достигала 45,6%, что в 1,36 раза выше, чем в РФ. В зависимости от пола различия распространенности гиперхолестеринемии были незначительные: 42,8% случаев среди мужчин и 47,8% – среди женщин [11]. За период 2015–2019 гг. доля лиц с дислипидемией увеличилась в 1,2 раза, с низким уровнем липопротеидов низкой плотности – в 1,1 раза, с гипертриглицеридемией и низким уровнем липопротеидов высокой плотности – в 1,7 раза (рис. 3). Наличие ожирения ассоциировано с увеличением риска развития дислипидемии (отношение шансов (ОШ) 1,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–2,2), гипертриглицеридемии (ОШ 2,14, 95% ДИ 1,5–3,0), высокого уровня липопротеидов низкой плотности (ОШ 2,16; 95% ДИ 1,3–3,6) и низкого уровня липопротеидов высокой плотности (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,5–2,9). Наличие АГ было связано с увеличением риска гипертриглицеридемии (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,5–3,1) и низкого уровня липопротеидов высокой плотности (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,8–3,5) [14].

В Кемеровской области разработана и апробирована модель формирования групп сердечно-сосудистого риска по критериям ожирения. Основной вывод: ожирение – фактор риска развития сердечно-сосудистых событий, и его сочетание с социально-экономическими условиями увеличивает неблагоприятную прогностическую значимость.

Проспективный этап исследования «ЭССЕ-РФ» в Кемеровской области (2015–2019 гг.), включал оценку сердечно-сосудистых событий и летальных исходов. Зафиксировано 47 случаев смерти в возрасте 56,7 ± 9,2 года. В структуре установленных причин БСК составили 25,6%, наибольшая доля причин смерти – у злокачественных новообразований различной локализации (41,9%) (рис. 4).

Инфраструктура. Установлены ассоциативные связи между параметрами инфраструктуры Кемеровской области и дислипидемией среди населения. Недоступность культурно-развлекательных объектов, как один из негативных параметров инфраструктуры, относящийся к неконвекционным маркерам риска, ассоциирован с различными нарушениями липидного обмена (ОШ 1,47; 95% ДИ 1,03–2,10; p = 0,031]. С развитием гипертриглице-

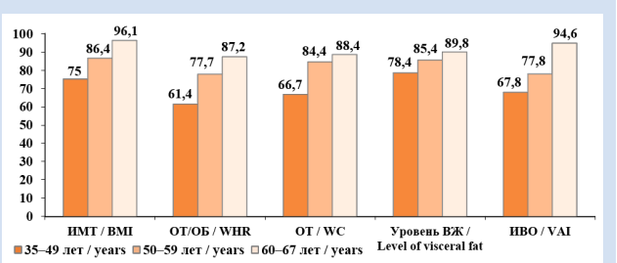


Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии у мужчин в зависимости от возраста и критериев ожирения (%)
Примечание: *ВЖ – висцеральный жир; ИВО – индекс висцерального ожирения; ИМТ – индекс массы тела; ОБ – окружность бедра; ОТ – окружность талии.*
Figure 1. Prevalence of arterial hypertension in men by age and obesity criteria (%)
Note: *BMI – body mass index; VAI – visceral adiposity index; WC – waist circumference; WHR – waist-to-hip ratio.*

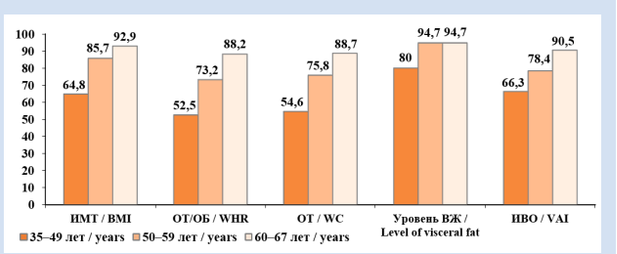


Рисунок 2. Распространенность артериальной гипертензии у женщин в зависимости от возраста и критериев ожирения (%)
Примечание: *ВЖ – висцеральный жир; ИВО – индекс висцерального ожирения; ИМТ – индекс массы тела; ОБ – окружность бедра; ОТ – окружность талии.*
Figure 2. Prevalence of arterial hypertension in women by age and obesity criteria (%)
Note: *BMI – body mass index; VAI – visceral adiposity index; WC – waist circumference; WHR – waist-to-hip ratio.*

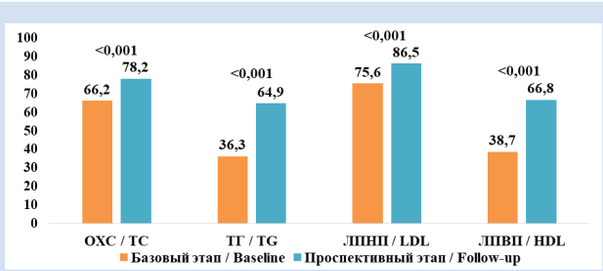


Рисунок 3. Динамика частоты выявления дислипидемий
Примечание: *ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды.*
Figure 3. Changes in the frequency of dyslipidemia detection
Note: *HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins; TC – total cholesterol; TG – triglycerides.*

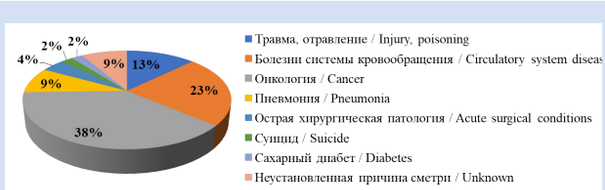


Рисунок 4. Структура причин смерти участников «ЭССЭ-РФ» Кемеровской области в 2015–2019 гг. (%)
Figure 4. Causes of death in ESSE-RF study participants in 2015–2019 (%)

ридемии были связаны следующие нетрадиционные факторы: удаленность аптеки (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,04–1,79; p = 0,022), банка (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,10–1,88; p = 0,007) и бакалеи (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,03–1,90; p = 0,024). Другие параметры инфраструктуры не показали каких-либо ассоциативных связей с дислипидемией [15]. Недостаточное количество интересных мест, которые можно увидеть при прогулке по окрестностям, связано с нарушением липидного обмена у городских жителей (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,11–2,37; p = 0,011), как и неблагоприятный параметр инфраструктуры – недостаточность культурно-развлекательных объектов (ОШ 1,53; 95% ДИ (0,98–2,37); p = 0,056). У жителей села не удалось выявить связь нетрадиционных факторов риска с нарушениями липидного обмена.

Удаленное расположение таких объектов инфраструктуры было связаны с нарушениями липидного обмена только у городских жителей: удаленность магазина фруктов (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,03–2,20; p = 0,032), дальнее расположение аптечного пункта (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,08–2,17; p = 0,014). При большом расстоянии между перекрестками (более 100 метров) и при количестве четырехсторонних перекрестков увеличивалась вероятность определения дислипидемии – ОШ 1,29; 95% ДИ 1,02–1,63; p = 0,023 и ОШ 1,48; 95% ДИ 1,17–1,87; p = 0,0001 соответственно. Аналогичные данные получены при нехватке безопасных пешеходных переходов: вероятность нарушения липидного обмена увеличивалась при наличии этого неблагоприятного фактора (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,13–2,08; p = 0,005). Отсутствие тротуаров и тени от деревьев, падающей на прохожую часть, ассоциировано с нарушением липидного обмена и ожирением – ОШ 1,78; 95% ДИ 1,38–2,29; p = 0,0001, ОШ 1,77; 95% ДИ 1,13–2,79; p = 0,012 и ОШ 1,34; 95% ДИ 1,06–1,70; p = 0,012 соответственно. Схожие результаты получены у респондентов с нарушением липидного обмена и ожирением по абдоминальному типу. Удаленное расположение банка и остановки общественного транспорта также оказалось связано с высоким риском выявления нарушений липидного обмена [15].

Итоги выполненных исследований позволяют предполагать, что параметры городской среды являются важными факторами риска БСК.

Основные факторы риска БСК и заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом в различных профессиональных группах

В системе комплексной оценки профессиональные особенности вносят существенный вклад в вероятность развития АГ, особенно в среднем возрасте (41–50 лет). Анализ проведен в 14 профессиональных группах работающих Кемеровской области (более 5 тысяч работников). Наибольшая распространенность АГ (28,3%) отмечена среди лиц, стаж работы которых в подземных условиях превышал 15 лет. С увеличением подземного стажа наблюдалась тенденция роста распространенности АГ (от 12,1 до 17,3%).

Наличие АГ снижает физический компонент качества жизни у мужчин и психологический – у женщин. Распространенность АГ опосредована эффектом «здорового рабочего», являющегося специфическим проявлением профессионального отбора, связанного с ограничением вовлеченности лиц с АГ в трудовую деятельность некоторых профессий. Профотбор влияет на модификацию профессиональных рисков АГ, вплоть до инверсии. На основе этих исследований разработаны модель идентификации и устранения влияния профессионального отбора на распространенность АГ [16, 17] и методические подходы моделирования рисков АГ в профессиональных группах [18].

Анализ исходов БСК показал, что выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) в группе работающих выше, по сравнению с неработающими (p = 0,00006). Отношение шансов недожития до 1-го года и до 3 лет после ИМ в группе неработающих, по сравнению с работающими, высокое, но статистически незначимое: ОШ до 1-го года составило 1,55 при 95% ДИ 0,85–2,84, ОШ до 3 лет – 1,35 при 95% ДИ 0,84–2,16. Риски недожития до 5 лет после ИМ у неработающих достигали статистической значимости: ОШ 1,78 при 95% ДИ 1,14–2,78.

На примере Кемеровской области показано, что возрастно-половые и социально-экономические особенности популяции, профессиональная занятость детерминируют распространенность ФССР. У мужчин распространенность ФССР обусловливает увеличение популяционного риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 1,7%, у женщин – снижение на 2,0%. С возрастом риск ИБС увеличивается, достигая превышения регионального риска в старшей возрастной группе (55–64 лет) на 8,1% у мужчин и 5,1% – у женщин. Более высокая распространенность ряда ФССР среди мужчин, имеющих семью, а также среди неработающих лиц, также определяет повышенный дополнительный риск ИБС. У женщин низкая распространенность ФССР и, соответственно, низкий дополнительный риск ИБС, связанный с данными ФССР, наблюдаются среди лиц с высшим образованием и наличием работы.

Проведен анализ нагрузки ФССР у работников различных профессиональных групп. Показано, что работающее население характеризуется низкой суммарной нагрузкой факторами риска ИБС по сравнению с общей популяцией. С возрастом ухудшение состояния здоровья стимулирует индивида к прекращению трудовой деятельности, и после 50 лет данные различия увеличиваются. Самые низкие показатели нагрузки факторами риска ИБС отмечены у шахтеров, максимальные – у синих во-

ротничков. С возрастом различия между шахтерами и общей популяцией снижаются, что связано, по-видимому, с негативным воздействием условий труда. Таким образом, выявленные закономерности и полученные знания о связи профессиональных факторов с БСК позволяют разработать методические подходы к формированию программ укрепления здоровья трудоспособного населения различных профессиональных групп на основе оценки комплекса факторов риска [19, 20].

Этнические особенности развития и лечения артериальной гипертензии у населения Горной Шории

С 2013 г. проведены 16 экспедиционных выездов в Горную Шорию – регионы компактного проживания коренной малочисленной популяции шорцев. Цель экспедиций – комплексное клинико-генетическое обследование населения и установление факторов, ассоциированных с развитием АГ и ее органных поражений с учетом этнической принадлежности. В исследование включалось коренное и некоренное население (901 и 508 человек соответственно), сопоставимое по полу и возрасту. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4a/4b) тестировали с использованием полимеразной цепной реакции.

Частота АГ в Горной Шории достигла высокого уровня и была сопоставимой среди шорцев и представителей некоренного этноса: 40,7 и 45,3% соответственно (p = 0,098) [21]. Курение встречалось чаще среди женщин-шорок (23,0%) в сравнении с нешорками (16,6%, p = 0,018). Курение среди мужчин, нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, его абдоминальный тип реже выявлены среди шорского этноса (рис. 5) [22].

Установлены существенные различия между этническими когортами по «генетическому паспорту» и показана роль генетической регуляции в развитии сердечно-сосудистой патологии. Минорные, мутантные генотипы встречались реже среди шорцев. Так, частоты мутантных генотипов D/D rs4340 гена *ACE*, C/C rs5186 гена *AGTR1*, T/T rs1801133 гена *MTHFR*, 4a/4a VNTR гена *NOS3* и A/A rs1801252 гена *ADRB1* оказались ниже у лиц коренной национальности в сравнении с некоренными представителями (рис. 6) [23, 24].

В то же время установлено, что носительство генотипа C/C гена *AGTR1* определяло высокий риск развития АГ по рецессивному типу наследования как у шорцев (ОШ 10,02; 95% ДИ 1,08–93,36; p = 0,017), так и у некоренных жителей (ОШ 26,77; 95% ДИ 2,14–334,52; p = 0,001). Вместе с тем генотип D/D гена *ACE* ассоциирован с повышенным АД только в когорте коренного этноса (ОШ 4,39; 95% ДИ 1,78–10,83; p = 0,003) [22].

В целом шорцы демонстрировали меньшую экспрессию факторов риска, а «генетический паспорт» представлен у них более благоприятным спектром. Развитие АГ у коренных жителей Горной Шории происходит на фоне срыва метаболических и адаптационных механизмов, сложившихся веками на уровне генотипа популяции, в значительно изменившихся условиях существования этноса. В результате АГ протекает у шорцев злокачествен-

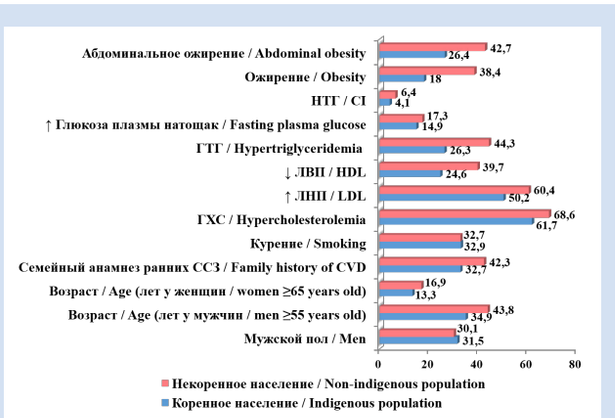


Рисунок 5. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска в обеих этнических группах Горной Шории
Примечание: *ГТГ – гипертриглицеридемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; НТГ – нарушение толерантности к углеводам; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*

Figure 5. Prevalence of cardiovascular risk factors in both ethnic groups of Gornaya Shoria
Note: *CI – carbohydrate intolerance; CVD – cardiovascular dieses; HDL – high density lipoproteins; LDL – low density lipoproteins.*

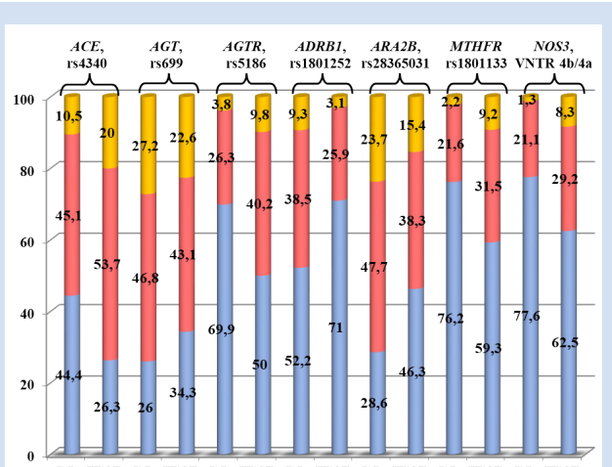


Рисунок 6. Частоты генотипов генов-кандидатов артериальной гипертензии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности
Примечание: *К – коренное население; НК – некоренное население.*

Figure 6. Frequency of genotypes of candidate genes for arterial hypertension in the population of Gornaya Shoria, depending on ethnicity
Note: *I – indigenous population; NI – non-indigenous population.*

нее, что проявляется более выраженным поражением органов-мишеней. Среди шорцев, по сравнению с нешорцами, оказалась выше распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка (50,1 против 41,7%; p = 0,045) и атеросклероза сонных артерий (73,6 против 65,3% соответственно; p = 0,047).

У представителей разных этносов Горной Шории в результате приобретения с течением времени множества генетических мутаций выявлены национальные особенности, которые определяют не только персональную специфику заболеваний, но и эффективность лечения [25, 26]. В когорте шорцев у пациентов, носителей мутантного аллеля D гена *ACE*, в условиях выбранного режима медикаментозной терапии блокатором РААС с диуретиком установлены статистически значимые ассоциации с достижением целевого уровня АД по сравнению с пациентами с отсутствием указанного аллеля (ОШ 5,01; 95% ДИ 1,72–14,60). В когорте некоренной национальности эффективное лечение установлено для носителей аллеля D гена *ACE*, но при условии другой комбинации препаратов – блокатор РААС с блокатором кальциевых каналов (ОШ 5,38; 95% ДИ 1,08–27,14) [25, 27].

Анализ и учет генов предрасположенности способствует в первую очередь формированию групп высокого и очень высокого риска развития осложнений со стороны БСК. Исследования доказывают необходимость учета этнического фактора при планировании и осуществлении мероприятий профилактики БСК на популяционном уровне. На индивидуальном уровне до появления клинических симптомов важно проводить лечебно-профилактические мероприятия, которые способствуют сдвигу сроков манифестации болезней и эффективному предупреждению его развития. Учет этнической принадлежности и генетических особенностей пациента позволяет разработать персонифицированную стратегию в выборе антигипертензивной терапии.

Разработка клинико-организационных моделей управления медицинской помощью при болезнях системы кровообращения

Результаты научных исследований по разработке инновационных подходов развития кардиологической службы в Кемеровской области научно обосновали уникальный для РФ единый технологический «замкнутый» цикл лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией: амбулаторные мероприятия (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение), госпитальная помощь терапевтического и хирургического профилей, реабилитация [28]. В едином замкнутом цикле объединены несколько учреждений: Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша (КККД), ООО «НеоКор», Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) и Кемеровский государственный медицинский университет, что позволило объединить кардиохирургов с кардиологами, неврологов с нейрохирургами и реабилитологами [28]. Данная мера обеспечивает единство методологических подходов в ведении больных, преемственность на всех этапах, внедрение новых медицинских технологий, качество подготовки кадров, рациональную маршрутизацию, сокращение затрат на стационарный этап, доступность специализированной, в том числе высокотехнологичной МП [28, 29].

Развитие модели замкнутого цикла послужило основой для совершенствования работы в рамках национальной программы помощи больным с сосудистыми заболеваниями при острых коронарных событиях [30]. На основе структурно-функционального взаимодействия НИИ КПССЗ и КККД стало возможным проведение чрескожных коронарных вмешательств, экстренных операций аортокоронарного шунтирования у пациентов с острым коронарным синдромом, а также применение методов экстракорпоральной мембранной оксигенации при остром коронарном синдроме, осложненным кардиогенным шоком. Аналогов такому синтезу государственных, федеральных и производственно-коммерческих структур в сфере медицины в нашей стране нет [28].

Доказана эффективность инновационного проекта диспансеризации больных периферическим атеросклерозом с активным участием врачей-кардиологов [31]. Исследование позволило ввести в клиническую практику на уровне первичного звена здравоохранения персонифицированную программу дистанционного патронажа для оптимизации диспансеризации пациентов с данной патологией. На основе результатов эпидемиологических исследований обосновано внедрение специализированных центров в поликлинике ККККД для работы с лицами высокого сердечно-сосудистого риска (аритмологический, сосудистый, нейрососудистый, детской кардиологии, липидный, центр хронической сердечной недостаточности, антикоагулянтный), функционирующих на стыке амбулаторных и стационарных подразделений ККККД, что позволяет в лучшей степени дифференцировать подход к различным группам больных [29]. Кроме того, показаны эффективность врачебных рекомендаций и самостоятельного изменения образа жизни у пациентов с различным состоянием здоровья, а также необходимость широкого внедрения дистанционной автоматизированной формы профилактической консультации [32].

Необходимость большого охвата населения при проведении профилактических мероприятий, без увеличивая финансовых затрат, послужила основанием для разработки и внедрения нового кли-

нико-организационного подхода к профилактике БСК в неорганизованных коллективах. Разработана методика, объединяющая применение автоматизированной доврачебной рискометрии с формированием программы профилактических мероприятий, соответствующих международным рекомендациям и контролем за их выполнением в первичном звене здравоохранения [33]. Апробирован подход дистанционного диспансерного наблюдения с участием средних медицинских работников. Достижение целевых значений АД зарегистрировано у большинства пациентов группы наблюдения (62,7%), повышение числа пациентов, приверженных амбулаторному диспансерному наблюдению, составило до 96,2% [34].

На модели АГ разработана, реализована и доказана эффективность нового организационно-методического подхода к профилактике в организованных коллективах на угольных разрезах, проведен анализ распространенности АГ, факторов ее риска (социальные, образ жизни, биохимические) в основных профессиональных группах шахтеров. Разработаны профилактические мероприятия по снижению распространенности АГ и коррекции ее факторов риска [33]. Для повышения эффективности профилактической работы создана автоматизированная база данных «Регистр рискометрии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний».

Выявлены наиболее значимые факторы, влияющие на производительность и результативность труда сотрудников медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кузбассе. Установлены пять наиболее значимых факторов для двух медицинских организаций, определяющих результативность и эффективность их деятельности: наличие системы материального (нематериального) стимулирования (75–73%), уровень материально-технического обеспечения (74–73%), морально-психологический климат (64–60%), условия труда (63–56%) и регулярное повышение квалификации (45–49%) [35].

Другим магистральным направлением исследований являются изучение эффектов применения перспективных технологий управления, разработка и оценка результативности моделей СМК на примере двух ведущих учреждений кардиологической службы Кузбасса (НИИ КПССЗ и ККБД). Полученные результаты неразрывно связаны с совершенствованием и непрерывным улучшением МП при БСК. Выделены основные предпосылки внедрения СМК для повышения управляемости организации в различных ситуациях, в том числе в условиях меняющихся внешних факторов (законодательной базы, экономической, политической, демографической ситуации в регионе, стране и мире), проведен глубокий анализ возможностей медицинских организаций внедрять различные инструменты управления [36]. Имеется значительное число работ, отражающих опыт развития и улучшения управляемости деятельности организаций на основе международных требований (ИСО 9000) [37, 38]. Разработана оригинальная методика оценки рисков управления деятельностью научно-медицинской организации [39]. Обобщен опыт применения подходов к управлению знаниями в медицинском учреждении с применением основополагающего стандарта ISO 9001:2015. Показано, что управление знаниями в НИИ КПССЗ осуществляется на индивидуальном (отдельный сотрудник), структурном (подразделение, проектная группа), институтском и межинститутском уровнях. В основе управления знаниями лежит обучение, которое реализуется от самообучения до корпоративного обучения персонала [40]. Формализован и проанализирован механизм формирования системы управления ресурсами в федеральной медицинской организации с опорой на проектный подход во взаимосвязи с основными принципами международной системы менеджмента качества ISO 9001. Представленный опыт может быть тиражирован на другие учреждения здравоохранения и медицинской науки [41].

Сотрудники НИИ КПССЗ одни из первых в стране начали развивать систему управления качеством медицинской помощи. В клинике внедряются в практику требования ВКК и БМД, интегрированные в СМК учреждения. Для решения таких задач была обоснована и разработана организационно-функциональная модель, объединившая основные звенья СМК и внутреннего контроля. Действенными инструментами развития системы стали разработанный порядок документационного обеспечения ВКК БМД [42], методические подходы к созданию и сопровождению локальных документов, обеспечивающих функционирование системы, учет и анализ нежелательных событий [43]. В практике системы управления НИИ КПСЗЗ использованы собственные программные продукты, внедрение которых делает основные процессы жизнедеятельности учреждения прозрачными и управляемыми: ПО «Учет научной деятельности», МИС KemCardio, ЭВМ KemCardio: аудит, система принятия и реализации организационных решений «МИР».

Разделяя позицию отечественных и зарубежных авторов о важности применения современных управленческих технологий, направленных на развитие человеческого капитала в учреждениях здравоохранения и медицинской науки, фокус исследований направлен на изучение различных аспектов деятельности персонала. Научно обоснованы направления совершенствования деятельности учреждений здравоохранения и медицинской науки на основе человекоцентричного подхода [44]. Установлены мотивационные факторы повышения

результативности труда персонала медицинского научно-исследовательского учреждения. Так, для научных сотрудников и врачей приоритетным является возможность самореализации и повышения квалификации, для среднего и младшего медицинского персонала – премирование и отношения в коллективе, а для прочего персонала – условия работы и отношения в коллективе [45]. Изучены факторы, влияющие на результативность труда работников федерального научного медицинского учреждения, в частности: условия и содержание труда, морально-психологический климат, социальная политика учреждения, квалификация и карьера, мотивация труда сотрудников, организация труда, организационная культура, стиль руководства, лояльность к организации, жизненные и профессиональные ценности сотрудников. По результатам сформированы приоритеты кадровой и социальной политики [46].

Выделены факторы вовлеченности персонала в управление деятельностью. Проведена оценка типов вовлеченности сотрудников медицинского учреждения сферы науки в достижение целей деятельности организации в зависимости от пола, возраста и профессиональных особенностей (на основе социологического опроса 2014 г.). В структуре персонала учреждения по вовлеченности в достижение целей организации преобладают «неопределенные» (42,1%) и «идеалисты» (42,5%). Исходя из характера ответов опрашиваемые были разделены на 4 группы: «идеалисты», «реалисты», «антагонисты» и «неопределенные». В коллективе учреждения преобладают «идеалисты» и «неопределенные» с долей сотрудников 41,2 и 39,8%, «антагонисты» и «реалисты» составили 10,6 и 8,4% соответственно [47].

Обоснованы потребности и возможности здравоохранения в реализации проектов по цифровизации [48], в том числе телемедицинских технологий [49], сделан акцент на значимости стратегического планирования в учреждениях здравоохранения [50], применении проектного подхода в управлении качеством МП на примере БСК [51]. В исследованиях широко использован метод социологического опроса для получения обратной связи от потребителя (пациент и персонал), комплексного подхода к анализу изучаемой ситуации и системности в оценке качества МП, а также результативности разработанных инновационных управленческих моделей [52, 53].

Опыт применения и обоснования эффективности управленческих технологий в улучшении качества МП позволил коллективу НИИ КПССЗ стать лауреатом Премии Правительства РФ в области качества (2019) и представить его медицинскому и научному сообществу [54].

Заключение

В отделе оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИ КПССЗ накоплен опыт экспедиционных и эпидемиологических исследований, что позволяет формировать большие базы данных о факторах риска здоровья, сопоставлять их с различными группами населения, прогнозировать риски и разрабатывать программы популяционной и индивидуальной профилактики.

По мнению экспертов ВОЗ, во всех странах мира существует проблема выбора оптимальной модели повышения результативности МП при БСК для обеспечения доступа к наиболее эффективным, высокотехнологичным технологиям. Необходимы новые организационные инструменты, технологии и методологические подходы для решения этой проблемы. Данные ранее проведенных исследований свидетельствуют о доказанной роли традиционных факторов в формировании БСК и развитии их неблагоприятных исходов. В то же время урбанизация, индустриализация и глобализация, свойственные развитию экономики, способствуют не только изменению образа жизни, но и ассоциированы с появлением новых факторов риска развития БСК и сопутствующей коморбидности. Население, проживающее в промышленных регионах, таких как Кузбасс, подвергается воздействию этих факторов риска на протяжении длительного времени, что обусловливает актуальность проводимых НИИ КПССЗ исследований, объединяя организаторов здравоохранения и медицинской науки, специалистов профилактической медицины, кардиологов для решения вопросов здоровьесбережения населения.

Таким образом, в фокусе внимания научных сотрудников находился широкий спектр задач по фундаментальным направлениям эпидемиологии, изучению патогенетических основ и популяционных закономерностей формирования БСК, а также разработке перспективных моделей оказания МП при социально значимой патологии. В перспективе – формирование концептуальных направлений профилактики БСК на уровне региона. Предполагается анализ лучших практик управления деятельностью организаций и адаптации их внедрения в организациях здравоохранения и медицинской науки. Необходимо разработать рекомендации по совершенствованию методов управления производительностью труда персонала научно-медицинских, медицинских учреждений, специализирующихся на оказании помощи при БСК. Перспективность дальнейших исследований заключается в научном обосновании применения современных технологий управления медицинской деятельностью в контексте глобальных трендов цифровизации здравоохранения, пациенто- и человекоцентричности, во взаимосвязи с развитием человеческого капитала учреждений здравоохранения и медицинской науки.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Исследование проведено в рамках фундаментальных тем НИИ КПССЗ № 0546-2019-0001 «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов РФ» и № 0419-2022-0002 «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири».

Благодарность

Авторы благодарят коллектив отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях НИИ КПССЗ за выполнение научных исследований, вошедших в данную публикацию.

Информация об авторах

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

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

Author Information Form

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

Bazdyrev Evgeny D., PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4–9. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510 2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика показателей и группировка субъектов российской федерации в зависимости от общей и сердечно-сосудистой смертности за период 2000-2011 гг. Профилактическая медицина. 2014;17(2-1):3–11.

3. Гимаева З.Ф., Бакиров А.Б., Кузьмина Л.П., Каримова Л.К., Калимуллина Д.Х., Ахметзянова Э.Х., Мулдашева Н.А., Шаповал И.В. Диагностическая значимость показателей липидного профиля для оценки кардиоваскулярного риска работников химических производств. Медицина труда и промыш-

ленная экология. 2022;62(1):19–28. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-1-19-28

4. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017;16(4):93–99. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.

5. Еремеев А.Е., Ратманов М.А. Опыт создания новой интегрированной модели оказания первичной медико-санитарной помощи на примере Самарской области. Вестник Росздравнадзора. 2020;1:10–18. doi: 10.35576/2070-7940-2020-1-10-18

6. Артамонова Г.В., Костомарова Т.С., Данильченко Я.В., Крючков Д.В., Черкасс Н.В. Анализ достижения целей СМК в НИИ КПССЗ СО РАМН за 2011–2013 годы. Перспективы 2014 года. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;(2):56–65. doi: 10.17802/2306-1278-2014-2-56-65

7. Можаева Т.П., Ерохина В.А. Управление мотивацией работников в СМК предприятия на основе идентификации персональных ценностей. Вестник Брянского государственного технического университета. 2012;2(34):132–139.

8. Бедорева И.Ю., Шалыгина Л.С., Латуха О.А. Модель устойчивого развития научно-исследовательского учреждения здравоохранения, оказывающего высокотехнологичную медицинскую помощь. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):269–279. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-269–279

9. Бошкович Р. Формирование команд для внедрения системы управления качеством и безопасностью деятельностью медицинской организации. Вестник Росздравнадзора. 2019;1:79–88.

10. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы кардиоваскулярного риска и их ассоциации с недостижением целевых значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в г. Кемерово (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Медицина в Кузбассе. 2016;15(1):47–53.

11. Максимов С.А., Индукаева Е.В., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Павлова С.В., Артамонова Г.В. Распространённость основных факторов сердечно-сосудистого риска в Кемеровской области: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ». Медицина в Кузбассе. 2014;13(3):36–42.

12. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Частота выявления ожирения в зависимости от различных критериев в популяции среднего возраста городских и сельских жителей сибирского региона. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(4):53–61. doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-53-61

13. Цыганкова Д.П., Кривошапова К.Е., Максимов С.А., Индукаева Е.В., Шаповалова Э.Б., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев. Системные гипертензии. 2019;16(1):32–36. doi: 10.26442/2075082X.2019.180168

14. Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Агиенко А.С., Нахратова О.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Факторы, определяющие трехлетнюю динамику показателей липидного обмена у жителей крупного промышленного региона Сибири. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):837–844. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-16

15. Мулерова Т.А., Газиев Т.Ф., Баздырев Е.Д., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Агиенко А.С., Артамонова Г.В. Современный взгляд на проблему дислипопротеинемии. Фокус на параметры инфраструктуры Кемеровской области. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(6):75–83. doi: 10.20333/25000136-2023-6-75-83

16. Максимов С.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Данильченко Я.В., Табакаев М.В., Черкасс Н.В., Артамонова Г.В. Связь сердечно-сосудистого здоровья с профессиональной занятостью населения («ЭССЕ-РФ» в Кемеровской области). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):73–77. doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-73-77

17. Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкасс Н.В., Табакаев М.В., Данильченко Я.В., Артамонова Г.В. Связь субъективных показателей состояния здоровья с профессиональной занятостью населения (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Профилактическая медицина. 2015;18(3):42–46. doi: 10.17116/profmed201518342-46

18. Максимов С.А., Табакаев М.В., Артамонова Г.В., Михайлуц А.П. Компьютерное моделирование распространенности и рисков артериальной гипертензии у работников массовых профессий в Кемеровской области: Методические рекомендации для специалистов учреждений практического здравоохранения, работников НИИ и ВУЗов, Роспотребнадзора, выполняющих работы и исследования по распространенности и рискам сердечно–сосудистой системы. Кемерово. 2017:22.

19. Максимов С.А., Табакаев М.В., Чигисова А.Н., Артамонова Г.В. Результаты комплексной оценки факторов риска ишемической болезни сердца у работающего населения. Гигиена и санитария. 2018;97(4):310–314. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-310-314

20. Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома у работников металлургического предприятия. Вестник современной клинической медицины. 2017;10(1):78–82. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).78-82

21. Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Груздева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Филимонов Е.С., Артамонова Г.В. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(5):678–686. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

22. Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, Barbarash O. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):169. doi: 10.1186/s12872-020-01464-7

23. Мулерова Т.А., Груздева О.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Генетические маркеры артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275

24. Барбараш О.Л., Воевода М.И., Артамонова Г.В., Мулерова Т.А., Воропаева Е.Н., Максимов В.Н., Огарков М.Ю. Генетические детерминанты артериальной гипертонии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический архив. 2017;89(9):68–77. doi: 10.17116/terarkh201789968-77

25. Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Баздырев Е.Д., Газиев Т.Ф., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В. Генетические подходы в выборе терапии артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Артериальная гипертензия. 2023;29(1):58–67. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67

26. Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Цыганкова Д.П., Казачек Я.В., Поликутина О.М., Барбараш О.Л. Этнос как модель формирования сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в эпидемиологических исследованиях. Казанский медицинский журнал. 2021;102(5):736–746. doi: 10.17816/KMJ2021-736

27. Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Чигисова А.Н., Огарков М.Ю. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев. Профилактическая медицина. 2021;24(2):52-61. doi: 10.17116/profmed20212402152

28. Макаров С.А. Территория сердца (история становления и развития Кузбасского кардиоцентра). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(3):8-19. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-3-8-19

29. Кущ О.В., Артамонова Г.В., Барбараш Л.С. Интеграция здравоохранения, науки и образования в совершенствовании специализированной помощи при остром коронарном синдроме. Медицина и образование в Сибири. 2015;3:102.

30. Артамонова Г.В., Херасков В.Ю., Крючков Д.В., Барбараш Л.С. Системный подход к организации помощи больным с инфарктом миокарда – «Кемеровская модель». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;1:52–59. doi:10.17802/2306-1278-2013-1-52-59

31. Барбараш Л.С., Барбараш О.Л., Артамонова Г.В., Сумин А.Н. Оптимизация организационных подходов к оказанию помощи пациентам с атеросклерозом. Кардиология. 2014;54(10):78–85. doi: 10.18565/cardio.2014.10.78-85

32. Агиенко А.С., Строкольская И.Л., Херасков В.Ю., Ар-

тамонова Г.В. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):79–89. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89

33. Строкольская И.Л., Макаров С.А., Жиляева Т.П., Александрова О.Ю. Оценка эффективности внедрения нового клинико-организационного подхода к вторичной профилактике артериальной гипертензии в системе первичной медико-санитарной помощи. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(1):65–70. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-65-70

34. Строкольская И.Л., Килижекова Д.В., Артамонова Г.В. Дистанционные формы диспансерного наблюдения пациентов с артериальной гипертензией с участием медицинской сестры. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-84-91

35. Попсуйко А.Н., Морозова Е.А., Артамонова Г.В. Сравнительный анализ факторов производительности труда персонала медицинских организаций, оказывающих помощь пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вестник университета. 2023;(10):201–210. doi: 10.26425/1816-4277-2023-10-201-210

36. Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Бацина Е.А., Карась Д.В., Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Технологии управления: от теории к практике применения в учреждениях здравоохранения. Социальные аспекты здоровья населения. 2020;66(5):2. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-2

37. Артамонова Г.В., Костомарова Т.С., Данильченко Я.В., Крючков Д.В., Черкасс Н.В. Анализ достижения целей СМК в НИИ КПССЗ СО РАМН за 2011-2013 гг. Перспективы 2014. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;2:56–65. doi:10.17802/2306-1278-2014-2-56-65

38. Крючков Д.В., Бацина Е.А., Данильченко Я.В., Карась Д.В., Артамонова Г.В. Опыт менеджмента знаний в научно-медицинском учреждении. Социальные аспекты здоровья населения. 2018;5(63):12. doi: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-12

39. Артамонова Г.В., Карась Д.В., Крючков Д.В., Данильченко Я.В. Оригинальная методика оценки рисков деятельности медицинской организации. Результаты апробации. Вестник Росздравнадзора. 2018;6:32–39.

40. Бацина Е.А., Крючков Д.В., Карась Д.В., Данильченко Я.В. Управление знаниями в здравоохранении. Социальные аспекты здоровья населения. 2018;2(60):3. doi: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-3

41. Артамонова Г.В., Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Милиневский Н.И. Применение проектного подхода в построении эффективной системы управления ресурсами медицинского учреждения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023;3(45):33–40. doi: 10.17116/medtech20234503133

42. Артамонова Г.В., Килижекова Д.В., Данильченко Я.В., Бацина Е.А., Карась Д.В., Попсуйко А.Н. Опыт организации эффективного документооборота для обеспечения внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Вестник Росздравнадзора. 2021;2:70–77.

43. Кущ О.В., Кондрикова Н.В., Данильченко Я.В., Артамонова Г.В. Система управления неблагоприятными событиями в клинике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Менеджмент качества в медицине. 2022;3:64–69. doi: 10.35400/2658-5898-2022-3-64-69

44. Морозова Е.А., Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Казачек Я.В., Агиенко А.С., Артамонова Г.В. Структура занятости персонала при осуществлении медико-биологических научных исследований. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2023;3:74–78. doi:10.25742/NRIPH.2023.03.012

45. Артамонова Г.В., Данильченко Я.В., Карась Д.В., Костомарова Т.С., Крючков Д.В., Макаров С.А., Шаповалов Д.Г. Опыт вовлечения персонала в управление деятельностью медицинской научно-исследовательской организации. Здравоохранение Российской Федерации. 2017;61(1):22–28. doi: 10.18821/0044-197X-2017-61-1-22-28

46. Артамонова Г.В., Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Бацина Е.А. Кадровая политика учреждений здравоохранения в свете задач обеспечения качества медицинской помощи и безопасности медицинской деятельности. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2023;31(2):270–277. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-270-277

47. Данильченко Я.В., Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Оценка вовлеченности сотрудников научно-медицинского учреждения в управление деятельностью. Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко. 2017;1:62–66.

48. Бацина Е.А., Попсуйко А.Н., Артамонова Г.В. Цифровизация здравоохранения РФ: миф или реальность? Врач и информационные технологии. 2020;3:73–80. doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-73-80

49. Попсуйко А.Н., Данильченко Я.В., Агиенко А.С., Траутер М.К., Макаров С.А., Артамонова Г.В. Телемедицинские и информационные технологии в медицине: опыт применения и направления развития в региональном здравоохранении. Врач и информационные технологии. 2023;2:80–90. doi: 10.25881/18110193_2023_2_80

50. Бацина Е.А., Попсуйко А.Н., Артамонова Г.В. Применение основ стратегического менеджмента в практике здравоохранения (обзор). Сибирский медицинский журнал. 2019;34(4):62–71. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-62–71

51. Артамонова Г.В., Бацина Е.А., Данильченко Я.В., Макаров С.А., Строкольская И.Л. Проектный подход в управлении процессом оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения на амбулаторном уровне. Здравоохранение Российской Федерации. 2023;67(3):195–202. doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-3-195-202

52. Морозова Е.А., Лузгарева О.И., Данильченко Я.В., Карась Д.В. Социологическая методика оценки результативности труда персонала. Russian Journal of Management. 2017;5(4):625–633. doi: 10.29039/article_5a5df35fec06c2.17974028

53. Артамонова Г.В., Крючков Д.В., Данильченко Я.В., Костомарова Т.С., Шаповалов Д.Г. Мнение персонала научно-исследовательского медицинского учреждения о системе менеджмента качества. Социология медицины. 2015;14(2):25–29.

54. Артамонова Г.В., Попсуйко А.Н., Бацина Е.А., Данильченко Я.В., Карась Д.В. Возможности применения критериев Премии Правительства Российской Федерации в области качества для повышения качества медицинской помощи. Здравоохранение Российской Федерации. 2022;66(3):195–200. doi: 10.47470/0044-197X-2022-66-3-195-200

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2020;92(1):4–9. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510 (In Russian)

2. Boitsov S.A., Samorodskaya I.V. Rate trends and grouping of the subjects of the Russian Federation in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the period 2000-2011. Profilakticheskaya Meditsina. 2014;17(2-1);3–11 (In Russian)

3. Gimaeva Z.F., Bakirov A.B., Kuzmina L.P., Karimova L.K., Kalimullina D.Kh., Akhmetzyanova E.Kh., Muldasheva N.A., Shapoval I.V. Diagnostic significance of lipid profile indicators for assessing chemical workers' cardiovascular risk. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2022;62(1):19–28. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-1-19-28 (In Russian)

4. Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Repina N.I., Bogdanov D.Yu. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):93–99. doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-93-99 In Russian)

5. Eremeev A.E., Ratmanov M.A. Experience of engineering of the new integrated model of provision of the primary health care through the example of the Samara region. Vestnik Roszdravnadzora. 2020;1:10–18. doi: 10.35576/2070-7940-2020-1-10-18 (In Russian)

6. Artamonova G.V., Kostomarova T.S., Danilchenko Y.V., Kruchkov D.V., Cherkass N.V. Quality management system's goals

achievement analysis of the Research institute for complex issues of cardiovascular diseases under the Siberian branch of the Russian academy of medical sciences for the period of 2011–2013. Prospects of 2014. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014;(2):56–65. doi: 10.17802/2306-1278-2014-2-56-65 (In Russian)

7. Mozhaeva T.P., Erokhina V.A. Upravlenie motivatsiei rabotnikov v SMK predpriyatiya na osnove identifikatsii personal'nykh tsennostei. Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. 2012;2(34):132–139. (In Russian)

8. Bedoreva I.Yu., Shalygina L.S., Latukha O.A. A model of sustainable development of scientific research health institutions, providing high-tech medical care. Bulletin of Siberian Medicine. 2017;16(4):269–279. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-269–279 (In Russian)

9. Boskovic R. Formation of project teams for the implementation of quality and safety management system in a medical organization. Vestnik Roszdravnadzora 2019;1:79–88.[(In Russian)

10. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kochergina A.M., Indukaeva E.V., Artamonova G.V. Faktory kardiovaskulyarnogo riska i ikh assotsiatsii s nedostizheniem tselevykh znachenii arterial'nogo davleniya u patsientov s arterial'noi gipertenziei v g. Kemerovo (po dannym issledovaniya ESSE-RF). Meditsina v Kuzbasse. 2016;15(1):47–53. (in Russian)

11. Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Pavlova S.V., Artamonova G.V. Rasprostranennost' osnovnykh faktorov serdechno-sosudistogo riska v Kemerovskoi oblasti: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «ESSE-RF». Meditsina v Kuzbasse. 2014;13(3):36–42. (In Russian)

12. Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Shapovalova E.B., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Obesity prevalence rate, depending on various criteria in the average age population of urban and rural residents of the Siberian region. Cardiovascular Therapy and Prevention.. 2019;18(4):53–61. doi: 10.15829/1728-8800-2019-4-53-61 (In Russian)

13. Tsygankova D.P., Krivoshapova K.E., Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Shapovalova E.B., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Obesity and hypertension: the role of criteria. Systemic Hypertension. 2019;16(1):32–36. doi: 10.26442/2075082X.2019.180168. (In Russian)

14. Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Agienko A.S., Nakhratova O.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. Factors Determining the Three-Year Dynamics of Lipid Metabolism Indicators in Residents of a Large Industrial Region of Siberia. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(6):837–844. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-16 (In Russian)

15. Mulerova T.A., Gaziev T.F., Bazdyrev E.D., Indukaeva E.V., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Agienko A.S., Artamonova G.V. Th e current view on the problem of dyslipoproteinemia. A spotlight on infrastructure parameters of Kemerovo region. Siberian Medical Review. 2023;(6):75–83. doi: 10.20333/25000136-2023-6-75-83 (In Russian)

16. Maksimov S.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Danilchenko Ya.V., Tabakaev M.V., Cherkass N.V., Artamonova G.V. The relation of cardiovascular health with professional occupation (ESSE-RF in Kemerovo region). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):73–77. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2015-5-73-77 (In Russian)

17. Maksimov S.A., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Tabakaev M.V., Danil'chenko Ya.V., Artamonova G.V. The relationship of subjective health indicators to professional employment (ESSE-RF in the Kemerovo Region). Profilakticheskaya meditsina. 2015;18(3):42–46. DOI: 10.17116/profmed201518342-46 (In Russian)

18. Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Artamonova G.V., Mikhailuts A.P. Komp'yuternoe modelirovanie rasprostranennosti i riskov arterial'noi gipertenzii u rabotnikov massovykh professii v Kemerovskoi oblasti: Metodicheskie rekomendatsii dlya spetsialistov uchrezhdenii prakticheskogo zdravookhraneniya, rabotnikov NII i VUZov, Rospotrebnadzora, vypolnyayushchikh raboty i issledovaniya po rasprostranennosti i riskam serdechno–sosudistoi sistemy. Kemerovo. 2017:22. (In Russian)

19. Maksimov S.A., Tabakaev M.V., Chigisova A.N., Artamonova G.V. Results of the complex risk factor assessment for the coronary heart disease in working population. Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal). 2018;97(4):310-314. doi: 10.18821/0016-9900-2018-97-4-310-314 (In Russian)

20. Chigisova A.N., Ogarkov M.Y. The prevalence of metabolic syndrome components in metallurgical enterprises workers. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017;10(1):78–82. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(1).78-82 (In Russian)

21. Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Y., Gruzdeva O.V., Ponasenko A.V., Maksimov V.N., Voyevoda M.I., Filimonov E.S., Artamonova G.V. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018;14(5):678–686. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686 (In Russian)

22. Mulerova T, Uchasova E, Ogarkov M, Barbarash O. Genetic forms and pathophysiology of essential arterial hypertension in minor indigenous peoples of Russia. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):169. doi: 10.1186/s12872-020-01464-7

23. Mulerova T.A., Gruzdeva O.V., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Genetic markers of arterial hypertension among indigenous populations of Mountain Shoria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(3):267–275. doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-3-267-275 (In Russian)

24. Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V., Mulerova T.A., Voropaeva E.N., Maksimov V.N., Ogarkov M.Yu. Geneticheskie determinanty arterial'noĭ gipertonii v dvukh natsional'nykh kogortakh Gornoĭ Shorii [Genetic determinants of hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria]. Ter Arkh. 2017;89(9):68-77. (In Russian)

25. Mulerova T.A., Morozova N.I., Bazdyrev E.D., Gaziev T.F., Indukaeva E.V., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V. Genetic approaches in the choice of therapy for hypertension in the population of Mountain Shoria. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):58–67. doi: 10.18705/1607-419X-2023-29-1-58-67 (In Russian)

26. Mulerova T.A., Ogarkov M.Y., Tsygankova D.P., Kazachek Y.V., Polikutina O.M., Barbarash O.L. Ethnicity as a model for the development of cardiovascular diseases and their risk factors in epidemiological studies. Kazan medical journal. 2021;102(5):736–746. doi: 10.17816/KMJ2021-736 (In Russian)

27. Mulerova T.A., Tsygankova D.P., Chigisova A.N., Ogarkov M.Yu. The role of risk factors and genetic polymorphism in assessing the effectiveness of combined antihypertensive therapy in a small population of shor people. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(2):52-61. DOI: 10.17116/profmed20212402152 (In Russian)

28. Makarov S.A. Heart values (historical milestones of the Kuzbass cardiology center). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(3):8-19. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-3-8-19 (In Russian)

29. Kushch O.V., Artamonova G.V., Barbarash L.S. Integratsiya zdravookhraneniya, nauki i obrazovaniya v sovershenstvovanii spetsializirovannoi pomoshchi pri ostrom koronarnom sindrome. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;3:102. (In Russian)

30. Artamonova G.V., Kheraskov V.Yu., Kryuchkov D.V., Barbarash L.S. Systemic approach to mediacl care for patients with myocardial infarction – «Kemerovo model». Complex Issues of Cardiovascular Diseases.. 2013;1:52–59. doi:10.17802/2306-1278-2013-1-52-59 (In Russian)

31. Barbarash LS, Barbarash OL, Artamonova GV, Sumin AN. Optimization of organizational approaches to management of patients with atherosclerosis]. Kardiologiia. 2014;54(10):78-85. doi: 10.18565/cardio.2014.10.78-85 (In Russian

32. Agienko A.S., Strokolskaya I.L., Heraskov V. Yu., Artamonova G.V. Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):79–89. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89 (In Russian)

33. Strokolskaya I.L., Makarov S.A., Zhilyaeva T.P., Aleksandrova O.Yu. Efficiency Evaluation Of a novel clinical and organizational approach to the secondary prevention of arterial hypertension in primary health care settings. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(1):65-70. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-65-70 (In Russian)

34. Strokolskaya I.L., Kilizhekova D.V., Artamonova G.V. Remote outpatient follow-up of patients with arterial hypertenson:

the role of a nurse. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):84–91. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-84-91 (In Russian)

35. Popsuyko A.N., Morozova E.A., Artamonova G.V. Comparative analysis of labor productivity factors of personnel of medical organizations providing care to patients with cardiovascular diseases. Vestnik Universiteta. 2023;(10):201–210. doi: 10.26425/1816-4277-2023-10-201-210 (In Russian)

36. Popsujko A.N., Danilchenko Y.V., Batsina E.A., Karas D.V., Kryuchkov D.V., Artamonova G.V. Management technologies: from theory to practical application in health care institutions. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health. 2020;66(5):2. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-2 (In Russian)

37. Quality management system's goals achievement analysis of the research institute for complex issues of cardiovascular diseases under the siberian branch of the russian academy of medical sciences for the period of 2011–2013. Prospects of 2014. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2014;(2):56-65. doi:10.17802/2306-1278-2014-2-56-65 (In Russian)

38. Kryuchkov D.V., Batsina E.A., Danilchenko Y.V., Karas D.V., Artamonova G.V. Experience of knowledge management in the scientific-medical institution. Social Aspects of Population Health. 2018;5(63):12. doi: 10.21045/2071-5021-2018-63-5-12 (In Russian)

39. Artamonova G.V., Karas D.V., Kryuchkov D.V., Danilchenko Ya.V. The original method of activity risks assessment in a medical organization. results of testing. Vestnik Roszdravnadzora. 2018;6:32–39. (In Russian)

40. Batsina E.A. Kryuchkov D.V., Karas D.V., Danilchenko Y.V. Knowledge management in healthcare. Social Aspects of Population Health. 2018;2(60):3. doi: 10.21045/2071-5021-2018-60-2-3 (In Russian)

41. Artamonova GV, Popsuiko AN, Danilchenko YaV, Milinevskiy NI. A project approach to effective resource management system in a hospital. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2023;(3):33-40. doi: 10.17116/medtech20234503133 (In Russian)

42. Artamonova G.V., Kilizhekova D.V., Danil'chenko Ya.V., Batsina E.A., Karas' D.V., Popsuiko A.N. Opyt organizatsii effektivnogo dokumentooborota dlya obespecheniya vnutrennego kontrolya kachestva i bezopasnosti meditsinskoi deyatel'nosti. Vestnik Roszdravnadzora. 2021;2:70–77. (In Russian)

43. Kushch O.V., Kondrikova N.V., Danil'chenko Ya.V., Artamonova G.V. Sistema upravleniya neblagopriyatnymi sobytiyami v klinike NII kompleksnykh problem serdechno-sosudistykh zabolevanii. Menedzhment kachestva v meditsine. 2022;3:64–69. doi: 10.35400/2658-5898-2022-3-64-69 (In Russian)

44. Morozova E.A., Popsuiko A.N., Danilchenko Ya.V., Kazachek Y.V., Agienko A.S., Artamonova G.V. Working day structure of personnel in biomedical research. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2023;(3):74–78. doi: 10.25742/NRIPH.2023.03.012 (In Russian)

45. Artamonova G.V., Danil'chenko Ya.V., Karas` D.V., Kostomarova T.S., Kryuchkov D.V., Makarov S.A., Shapovalov D.G. The experience of invovlvement of personnel of the medical research organization into management of its functioning. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal). 2017;61 (1):22–28. doi: 10.18821/0044-197X-2017-61-1-22-28 (In Russian)

46. Artamonova G. V., Popsuiko A. N., Danilchenko Yu. V., Batsina E. A. The personnel policy in health care institutions in the light of tasks of provision of medical care quality and medical activity safety. Problemi socialnoi gigieni, zdravookhranenia i istorii meditsini. 2023;31(2):270–277. doi: 10.32687/0869-866X-2023-31-2-270–277 (In Russian)

47. Danil'chenko Ya.V., Kryuchkov D.V., Artamonova G.V. Otsenka vovlechennosti sotrudnikov nauchno-meditsinskogo uchrezhdeniya v upravlenie deyatel'nost'yu. Byulleten' natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya im. N.A. Semashko. 2017;1:62–66. (In Russian)

48. Batsina E.A., Popsuyko A.N., Artamonova G.V. Digitalization of healthcare in the russian federation: myth or reality? Medical doctor and information technology. 2020;3:73–80. doi: 10.37690/1811-0193-2020-3-73-80 (In Russian)

49. Popsuiko A.N., Danilchenko Ya.V., Agienko A.S., Trauther M.K., Makarov S.A., Artamonova G.V. Telemedicine and information technologies in medicine: the experience of application and development directions in regional health care. Medical doctor and information technology. 2023;2:80–90. doi: 10.25881/18110193_2023_2_80 (In Russian)

50. Batsina E.A., Popsuyko A.N., Artamonova G.V. Application of the basics of strategic management in healthcare practice (review). The Siberian Medical Journal. 2019;34(4):62–71. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-62–71 (In Russian)

51. Artamonova G.V., Batsina E.A., Danilchenko Ya.V., Makarov S.A., Strokolskaya I.L. Project approach to the control the process of the provision of the health care to cases with cardiovascular diseases at the outpatient level. Health care of the Russian Federation. 2023;67(3):195-202. doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-3-195-202 (In Russian)

52. Morozova E. A., Luzgareva O. I., Danil'chenko Y. V., Karas' D. V. Sociological Methodology for Assessing the Labour Efficiency of the Staff Russian Journal of Management, 2017 (4): 625-633. doi: 10.29039/article_5a5df35fec06c2.17974028 (In Russian)

53. Artamonova G.V., Kryuchkov D.V., Danilchenko Y.V., Kostomarova T.S., Shapovalov D.G. The opinion of personnel of research medical institution concerning system of quality management. Sociology of Medicine. 2015;14 (2): 25-29. doi: 10.17816/socm38696 (In Russia)

54. Artamonova G.V., Popsuyko A.N., Batsina E.A., Danilchenko Ya.V., Karas D.V. Possibilities of applying the criteria of the Quality Award of the government of the Russian Federation to improve the quality of medical care. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal). 2022;66(3):195–200. doi: 10.47470/0044-197X-2022-66-3-195-200 (In Russian)

Для цитирования: *Артамонова Г.В., Баздырев Е.Д., Макаров С.А. Научное обоснование и разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения в условиях промышленного региона. Итоги 2010–2023 гг. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 165-178. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-165-178*

To cite: *Artamonova G.V., Bazdyrev E.D., Makarov S.A. Development and substantiation of promising models of medical care for diseases of circulatory system in industrial region. 2010–2023 results. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 165-178. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-165-178*

УДК 616.13.002.2-004.6
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195
ONLINE

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В АТЕРОГЕНЕЗЕ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТРАНСЛЯЦИИ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Д.А. Танянский

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт Экспериментальной Медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская наб., 7–9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 199034; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

Основные положения

• Приводится анализ литературных данных о физиологической роли адипонектина и механизмах его участия в атерогенезе. Рассмотрены перспективы трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Резюме

В обзоре рассматриваются вопросы физиологической роли адипонектина и его сигнальных механизмов. Проанализированы данные о путях и молекулярных механизмах участия адипонектина в атерогенезе, полученные на животных с экспериментальным атеросклерозом, образцах атеросклеротических бляшек и нормальных артерий человека, культивируемых эндотелиальных клетках, макрофагах и гладкомышечных клетках сосудов. Обсуждаются перспективы трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Ключевые слова Адипонектин • Атеросклероз • Липопротеины низкой плотности • Эндотелиальные клетки • Макрофаги

Поступила в редакцию: *17.08.2023;* ***поступила после доработки:*** *08.10.2023;* ***принята к печати:*** *02.11.2023*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

ROLE OF ADIPONECTIN IN ATHEROGENESIS: FUNDAMENTAL ASPECTS AND PERSPECTIVES IN TRANSLATION INTO CLINICAL PRACTICE

D.A. Tanyanskiy

Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", 12, Acad. Pavlov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg State University", 7-9, Universitetskaya Embankment, Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8 Lva Tolstogo St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022

Highlights

• The review presents the analysis of data on the physiological role and mechanisms of adiponectin in atherogenesis, and considers the prospects of translation of existing knowledge into clinical practice.

Abstract

The review is focused on the issues associated with the physiological role and signaling mechanisms of adiponectin. The analyzed data on the pathways and molecular mechanisms of adiponectin associated with atherogenesis were included the animal models with atherosclerosis, samples of atherosclerotic plaques and normal human arteries, cultured endothelial cells, macrophages, and vascular smooth muscle cells. The translation perspectives of existing knowledge into clinical practice are discussed as well.

Для корреспонденции: *Дмитрий Андреевич Танянский, dmitry.athero@gmail.com; адрес: ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022*
Corresponding author: *Dmitriy A. Tanyanskiy, dmitry.athero@gmail.com; address: 12, Acad. Pavlov St., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197022*

Keywords Adiponectin • Atherosclerosis • Low-density lipoproteins • Endothelial cells • Macrophages

Received: *17.08.2023;* ***received in revised form:*** *08.10.2023;* ***accepted:*** *02.11.2023*

Список сокращений

АН	– адипонектин	МС	– метаболический синдром
апоА-1	– аполипопротеин А1	НЭЖК	– неэстерифицированные ЖК
ГМК	– гладкомышечные клетки	ТГ	– триглицериды
ЖК	– жирные кислоты	ФНО	– фактор некроза опухоли
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ХС	– холестерин
ИЛ	– интерлейкин	AdipoR1/2	– адипонектиновые рецепторы 1-го и 2-го типов
ИР	– инсулинорезистентность	AMPK	– АМФ-активируемая протеинкиназа
ЛП	– липопротеины	MMP	– матриксные металлопротеиназы
ЛПНП	– ЛП низкой плотности	PPAR	– рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом
мЛПНП	– модифицированные ЛПНП		

Введение

Атеросклеротическое поражение сосудов является основой патогенеза целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и инсульта. Эти заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре инвалидизации и смертности населения большинства стран [1]. Во многом это обусловлено эпидемией ожирения и метаболического синдрома (МС), распространенность которых в мире неуклонно возрастает [2]. Появляется все больше данных о том, что участие ожирения в формировании не только МС, но и атеросклероза определено изменением продукции адипокинов – белков, секретируемых жировой тканью [3]. Среди нескольких десятков таких белков особый интерес вызывает адипонектин (АН), поскольку его продукция в отличие от многих других адипокинов при ожирении снижается [4]. Другой особенностью указанного адипокина является то, что он уменьшает инсулинорезистентность (ИР), оказывает влияние на липидный обмен и, вероятно, атерогенез [5–8]. Очевидно, все это создает перспективу использования АН и его сигнальных путей в качестве мишеней для терапии МС и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако поскольку атерогенез – процесс сложный, многофакторный, следует разобраться, действительно ли АН оказывает воздействие на события в сосудистой стенке или его участие в патогенезе атеросклероза преимущественно сводится к влиянию на развитие МС. В связи с этим цель обзора состояла в анализе данных, включая на клиническом материале, экспериментах на животных и клеточных культурах, о вероятных путях и молекулярных механизмах участия АН в атерогенезе с рассмотрением перспектив трансляции имеющихся знаний в клиническую практику.

Адипонектин и его функции

Адипонектин полиморфен: циркулирует в виде три-, гекса- и мультимеров, состоящих из 3, 6 и 12–18 субъединиц соответственно. Фибриллярные коллагеноподобные участки данных цепей смыкаются, оставляя свободными С-концевые глобулярные домены, формируя тем самым структуру «букета тюльпанов». Образование указанных олиго- и мультимеров происходит внутриклеточно с участием фолдаз и шаперонов эндоплазматического ретикулума [9]. «Букет» является типичной структурой ряда белков врожденного иммунитета, таких как компонент комплемента C1q, маннан-связывающий лектин, сурфактантные белки легких, служащих для опсонизации микробов и апоптотических клеток. Эта функция была обнаружена и у АН [10]. В то же время большинство функций данного адипокина обусловлено его гормоноподобным действием. Так, разные изоформы АН обладают различной тропностью к его рецепторам на клетках-мишенях и, как следствие, имеют отличия в сигнальных цепочках [11].

АН синтезируется главным образом в адипоцитах [12], хотя описана его небольшая продукция и другими типами клеток [13]. В отличие от большинства адипокинов выработка в жировой ткани АН и концентрация данного адипокина в плазме при ожирении снижаются [4]. В дифференцирующихся адипоцитах синтез АН, наоборот, возрастает, через взаимодействие фактора транскрипции PPAR (рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом) γ с регуляторным элементом гена *ADIPOQ* [12, 14]. В свою очередь АН стимулирует дифференцировку адипоцитов [5, 6]. В связи с этим уменьшение продукции АН адипоцитами можно рассматривать как способ компенсации, направленный на ограничение роста жировой ткани при ожирении [5].

Действие АН направлено прежде всего на регуляцию энергетического обмена. Так, наряду с ускорением созревания адипоцитов этот адипокин уменьшает в этих клетках инсулинорезистентность (ИР), активируя захват адипоцитами глюкозы и жирных кислот (ЖК) и подавляя в них липолиз [5, 15]. Одновременно с этим АН индуцирует захват и расщепление ЖК и глюкозы в мышцах с активацией синтеза белка, разобщающего окисление и фосфорилирование [16, 17]. Указанные изменения метаболизма приводят к снижению концентрации неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в крови и, следовательно, к уменьшению их поступления в печень. Это в свою очередь вызывает замедление синтеза и секреции триглицеридов (ТГ) печенью, что приводит к снижению содержания аполипопротеин В-содержащих липопротеинов (ЛП) в крови и к увеличению концентрации холестерина (ХС) ЛП высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Помимо этого, АН оказывает влияние на продукцию гепатоцитами аполипопротеинов В и А-1 (апоА-1) [7, 18].

Перечисленные выше биологические эффекты АН хорошо согласуются с многочисленными клиническими наблюдениями. Так, установлено, что концентрация АН отрицательно коррелирует с выраженностью ИР, уровнями в плазме НЭЖК, ТГ и положительно – с концентрацией в плазме ХС ЛПВП [19].

АН действует через специфические рецепторы 1-го и 2-го типа (AdipoR1 и AdipoR2). Оба рецептора представляют собой трансмембранные белки, локализующиеся в различных типах клеток. AdipoR1 с высоким сродством связывается с олигомерными формами АН, в то время как AdipoR2 с умеренным сродством взаимодействует со всеми молекулярными формами АН [11]. Передача сигнала от обоих адипонектиновых рецепторов на внутриклеточные мишени обеспечивается белковым адаптером APPL1. Последний привлекает опухолевый супрессор LKB1, который повышает активность АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) [20]. Другой путь активации АМРК протекает LKB1-независимо, при помощи Ca^{2+}-кальмодулин-зависимой киназы [20]. Обе киназы осуществляют фосфорилирование АМРК в положении Тре-172, что приводит к активации фермента. АМРК в свою очередь катализирует реакцию фосфорилирования ацетил-КоА карбоксилазы-1, ключевого фермента синтеза ЖК, что приводит к подавлению активности последнего. Поскольку продукт реакции, катализируемой данным ферментом, малонил-КоА, является ингибитором карнитин-пальмитоил-трансферазы 1-го типа, скорость-лимитирующего фермента β-окисления ЖК, повышение активности АМРК, с одной стороны, может приводить к снижению синтеза в клетке ЖК и ТГ, а с другой – к повышению скорости окисления ЖК. Взаимодействие АН с AdipoR2, вероятно, также осуществляется посредством передачи адаптером APPL1 сигнала на PPARα, являющийся активатором транскрипции генов ферментов пероксисомального и митохондриального окисления ЖК [11, 21].

Повышение адипонектином чувствительности к инсулину и захвата глюкозы в мышцах и адипоцитах опосредуется активацией в клетках киназ Akt, AMPK и p38 [5, 21]. АН подавляет экспрессию генов глюконеогенеза в печени через активацию киназ LKB-1-AMPK и фактора транскрипции CREB [22]. Стимуляция адипонектином экспрессии гена *APOA1* в гепатоцитах также происходит через активацию указанных киназ с дальнейшим вовлечением в работу факторов транскрипции PPARα и LXR (печеночные рецепторы-Х) [18].

Помимо рецепторов AdipoR1/2 во взаимодействии с АН, преимущественно с его мультимерной формой, участвует расположенный на некоторых клетках, прежде всего на эндотелиальных и мышечных, белок адгезии Т-кадгерин [23]. Поскольку у Т-кадгерина трансмембранный и внутриклеточный домены отсутствуют, данный белок не имеет собственной сигнальной функции и, вероятно, выступает либо в качестве корецептора [23], либо служит для аккумуляции АН в органах и тканях, как это показано для мышц, миокарда и аорты [24].

Адипонектин и атерогенез: результаты клинических исследований и экспериментов на животных

Благоприятное влияние АН на атерогенность липопротеинового спектра плазмы крови, а также его инсулинсенситайзерные свойства, несомненно, свидетельствуют в пользу антиатерогенного действия АН на организм человека. Действительно, по данным одномоментных исследований, концентрация АН в плазме имеет обратные корреляции со степенью поражения атеросклерозом, его клиническими проявлениями и осложнениями [25]. Более того, обнаруженные взаимосвязи сохранялись после подстановки в модель множественной регрессии других независимых переменных – параметров антропометрии, показателей липопротеинового спектра и углеводного обмена [25], что указывает на возможность и независимого от этих факторов участия АН в атерогенезе. В то же время, по данным проспективных исследований, увеличенные уровни АН в плазме как у пациентов с ИБС, так и у практически здоровых лиц, наоборот, ассоциируются с повышением риска возникновения острых коронарных эпизодов и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Является ли АН фактором компенсации при развитии сердечно-сосудистой патологии или при определенных условиях может оказывать проатерогенное действие у человека, остается предметом дискуссий.

В большинстве исследований, проведенных на животных, в частности на мышах с нокаутом гена *ApoE (Apo$^{-/-}$)* либо гена рецептора ЛПНП (ЛП низкой плотности) *(Ldl$^{-/-}$),* показано антиатерогенное действие АН (табл. 1). Так, длительная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках печени и других органов и тканей приводила к уменьшению площади атеросклеротических поражений и снижению в них воспалительной реакции [8, 27–29]. В исследовании L. Li и коллег (2010) гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках у животных с уже развившимся атеросклерозом не вызывала изменения объема бляшек, при этом содержание коллагена и гладкомышечных клеток (ГМК) в интиме пораженных артерий возрастало [30]. Нокаут гена *Adipoq*, наоборот, приводил к увеличению площади атеросклеротических поражений аорты у животных [31]. С другой стороны, в работе A.R. Nawrocki и соавт. (2010) нокаут либо гиперэкспрессия гена *Adipoq* не сказывались на развитии атеросклероза у мышей генетических линий [32] (см. табл. 1).

Выявленный на животных атеропротективный эффект АН отчасти может быть обусловлен его гиполипидемическим действием [8, 19]. В ряде исследований уменьшение развития атеросклероза происходило в ходе гиперэкспрессии *Adipoq* в клетках сосудистой стенки [33, 34]. Поскольку концентрация АН возрастала в системной циркуляции [33], нельзя исключать его влияния на атерогенез через воздействие на обмен ЛП. Для выяснения непосредственного действия АН на процессы атерогенеза представляют интерес исследования данного адипокина на образцах сосудистой стенки и культивируемых человеческих клетках.

Локализация и источники адипонектина в интиме нормальных и атеросклеротически пораженных артерий человека

Косвенно о прямом влиянии АН на процессы атерогенеза свидетельствуют результаты исследований с использованием методов иммуногистохимии, в которых была установлена локализация АН и его рецепторов в атеросклеротических бляшках человека. K. Gasbarrino и соавторы (2017) обнаружили АН в эндотелиальном слое и в области ГМК нормальных и атеросклеротически пораженных сонных артерий человека [35]. Причем в атеросклеротических бляшках наибольшее количество АН было сосредоточено в области скоплений макрофагов и пенистых клеток [35]. Содержание АН было выше в нестабильных бляшках по сравнению с его количеством в стабильных бляшках и нормальной интиме [35]. Очаговые внутриклеточные включения АН обнаружены также в участках стабильных и нестабильных бляшек аорты человека: в фиброзной покрышке, эндотелиальных клетках, атероматозном ядре, главным образом вокруг липидных отложений и мононуклеаров [36]. В то же время в нормальных участках интимы этих же сосудов АН обнаружен не был [37].

Накопление АН в атеросклеротических бляшках может происходить либо за счет усиления его локального синтеза, либо является следствием повышения его поступления в интиму из кровяного русла. мРНК *ADIPOQ* не выявлялась в нормальной интиме-медии и в атеросклеротических поражениях крупных артерий человека [35, 37]. В то же время установлено, что АН преодолевает эндотелиальный барьер, и данный процесс активируется фактором некроза опухоли (ФНО) [37]. Эти данные указывают на то, что АН может поступать в интиму вследствие провоспалительной активации эндотелия.

О возможности АН оказывать биологические эффекты в сосудистой стенке свидетельствует обнаружение там рецепторов AdipoR1/2 и Т-кадгерина. мРНК генов обоих рецепторов АН, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*, выявлены в интиме-медии нормальной аорты и атеросклеротических бляшек сонной и бедренных артерий [37]. В интиме сонных артерий человека AdipoR1 и AdipoR2 локализованы в эндотелии и ГМК, а в атеросклеротических бляшках, кроме того, в районе скоплений макрофагов и пенистых клеток [35]. Другой рецептор адипонектина, Т-кадгерин, обнаружен в эндотелии и ГМК атеросклеротических бляшек аорты и коронарных артерий человека [38].

Ниже рассмотрены сведения о влиянии АН на функции клеток, участвующих в атерогенезе.

Влияние адипонектина на функцию эндотелиальных клеток при атерогенезе

Начальным событием атерогенеза является очаговое усиление проникновения ЛПНП через эндотелий в интиму крупных артерий. Локальные гемодинамические сдвиги, продукция провоспалительных цитокинов, накопление в субэндотелии модифицированных ЛПНП (мЛПНП), шеддинг гликокаликса активированными матриксными металлопротеиназами (ММР) могут оказывать непосредственное влияние на скорость прохождения ЛПНП через эндотелий. АН вызывал уменьшение стимуляции ангиотензином II и ФНО переноса альбумина через монослой эндотелиальных клеток пуповинной вены человека (HUVEC) и аорты быка (BAEC) [39]. АН укреплял барьерные свойства указанного монослоя, уменьшая индуцированное ангиотензином II формирование актиновых стресс-фибрилл, расширение межклеточных промежутков и распад нитей тубулина. Данное влияние на цитоскелет и процессы транспорта было опосредовано активацией оси цАМФ/протеинкиназа А [39]. По нашим данным, добавление АН к монослою иммортализованных эндотелиоцитов

Таблица 1. Влияние адипонектина на развитие атеросклероза у животных
Table 1. The influence of adiponectin on the development of atherosclerosis in animals

Генетическая модель / Genetic model	Результаты / Results
ApoE$^{-/-}$ мыши на стандартном рационе, трансгенные по фрагменту гена, кодирующего глобулярный домен *Adipoq*, под контролем промотора гена сывороточного амилоида P: печеночная оверэкспрессия гена *Adipoq* / Transgenic *ApoE*$^{-/-}$ mice on normal diet carrying a gene encoding the globular domain of *Adipoq*, under the control of the serum amyloid P gene promoter: hepatic overexpression of *Adipoq* gene	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение содержания скэвенджер-рецептора SR-A и ФНО в области поражений / A decrease in atherosclerotic lesion area in the aorta, decline in the content of the scavenger receptor SR-A and TNF in the affected area [28]
Ldlr$^{-/-}$ мыши на рационе с добавлением холестерина, трансгенные по фрагменту гена, кодирующего глобулярный домен *Adipoq*, под контролем промотора гена *Fabp4*: оверэкспрессия гена *Adipoq* в адипоцитах / Transgenic *Ldlr*$^{-/-}$ mice on cholesterol-supplemented diet carrying a fragment of gene encoding the globular domain of *Adipoq*, under the control of the *Fabp4* gene promoter: overexpression of the *Adipoq* gene in adipocytes	Площадь атеросклеротических поражений в аорте и количество макрофагов в области поражений без изменений / The area of atherosclerotic lesion in the aorta and the number of macrophages in the affected area are unchanged [32]
ApoE$^{-/-}$ мыши на стандартном рационе, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках различных тканей / *ApoE*$^{-/-}$ mice on regular diet, adenovirus overexpression of *Adipoq* gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов *Msr1* (SR-A) и *Vcam1* в области поражений / A decrease in atherosclerotic lesion area in the aorta, reduction in the expression of *Msr1* (SR-A) and *Vcam1* genes in the affected area [27]
ApoE$^{-/-}$ мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках различных тканей / *ApoE*$^{-/-}$ mice on high-fat cholesterol-supplemented diet, adenoviral overexpression of *Adipoq* gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение количества макрофагов и экспрессии генов *Tnf*, *Il6*, *Vcam1*. Повышение экспрессии гена *Il10* в области поражений, увеличение плотности покрышки бляшки / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, reduction in the number of macrophages and the expression of *Tnf*, *Il6*, *Vcam1* genes. An increase in the expression of *Il10* gene in the lesion area and thickening of the plaque cap [8]
Ldlr$^{-/-}$ мыши на высокожировом рационе с длительной инфузией ангиотензина II, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках различных тканей / *Ldlr*$^{-/-}$ mice on high-fat diet with prolonged infusion of angiotensin II, adenoviral overexpression of *Adipoq* gene in cells of various tissues	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов *Tnf, Il6, Il12, Ccl2, Icam1*, скэвенджер-рецепторов *Msr1*, *Scarb1* (SR-B1), *Cd36* и повышение экспрессии генов *Il10, Abca1, Abcg1* в области поражений / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, a reduction in the expression of *Tnf, Il6, Il12, Ccl2, Icam1*, scavenger receptors *Msr1*, *Scarb1* (SR-B1), *Cd36* genes and an increase in the expression of *Il10, Abca1, Abcg1* genes in the lesion area [29]
ApoE$^{-/-}$ мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, наложение лигатуры на общую сонную артерию, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках различных тканей / *ApoE*$^{-/-}$ mice on high-fat cholesterol-supplemented diet with ligature of the common carotid artery, adenovirus overexpression of *Adipoq* gene in cells of various tissues	Площадь атеросклеротических поражений в сонной артерии без изменений, увеличение толщины покрышки, количества коллагена и гладкомышечных клеток в интиме / The area of atherosclerotic lesions in the carotid artery is unchanged, an increase in the plaque cap thickness and the amount of collagen and smooth muscle cells in the intima [30]
Кролики на стандартном рационе с добавлением холестерина, повреждение аорты баллонным катетером, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках аорты / Rabbits on normal cholesterol-supplemented diet with balloon catheter injury in the aorta, adenovirus overexpression of *Adipoq* gene in aortic cells	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в аорте, снижение экспрессии генов *Icam1, Vcam1* в области поражений / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the aorta, reduction in the expression of *Icam1, Vcam1* genes in affected area [33]
ApoE$^{-/-}$ мыши на высокожировом рационе с добавлением холестерина, наложение лигатуры на общую сонную артерию, аденовирусная гиперэкспрессия гена *Adipoq* в клетках сонной артерии / *ApoE*$^{-/-}$ mice on high-fat cholesterol-supplemented diet with ligature of the common carotid artery, adenovirus overexpression of *Adipoq* gene in carotid artery cells	Уменьшение площади атеросклеротических поражений в сонной артерии, снижение количества макрофагов и увеличение количества гладкомышечных клеток в области поражений [34] / A decrease in the area of atherosclerotic lesions in the carotid artery, decline in the number of macrophages as well as an increase in the number of smooth muscle cells in the affected area [34]
ApoE$^{-/-}$ мыши на стандартном рационе, дополнительный нокаут гена *Adipoq* / *ApoE*$^{-/-}$ mice on normal diet, additional knockout of *Adipoq* gene	Увеличение площади атеросклеротических поражений аорты и повышение количества Т-лимфоцитов в области поражений / An increase in the area of atherosclerotic aortic lesions as well as the number of T-lymphocytes in the affected area [31]
ApoE$^{-/-}$ и *Ldlr*$^{-/-}$ мыши на рационе с добавлением холестерина, дополнительный нокаут гена *Adipoq* / *ApoE*$^{-/-}$ and *Ldlr*$^{-/-}$ mice on cholesterol-supplemented diet, additional knockout of *Adipoq* gene	Площадь атеросклеротических поражений в аорте без изменений / The area of atherosclerotic lesions in the aorta is unchanged [32]

Примечание: *Abca1, abcg1 – гены ABC кассетных транспортеров A1 и G1; Adipoq – ген адипонектина; apoE – ген аполипопротеина E; ccl2 – ген моноцитарного хемоаттрактантного белка; Icam1 – ген молекулы межклеточной адгезии 1; Il – ген интерлейкина; Ldlr – ген рецептора липопротеинов низкой плотности; SR-A – скэвенджер-рецептор типа A; SR-B1 – скэвенджер-рецептор типа B1; tnf – ген фактора некроза опухоли (ФНО); Vcam1 – ген сосудистой молекулы клеточной адгезии 1.*
Note: *Abca1, abcg1 – genes of ABC cassette transporters A1 and G1; Adipoq – adiponectin gene; apoE – apolipoprotein E gene; ccl2 – monocyte chemoattractant protein gene; Icam1 – intercellular adhesion molecule 1 gene; Il – interleukin gene; Ldlr – low density lipoprotein receptor gene; SR-A – scavenger-receptor type A; SR-B1 – scavenger-receptor type B1; tnf – gene of tumor necrosis factor; Vcam1 – vascular cell adhesion molecule 1 gene.*

линии EA.Hy926 не приводило к изменению трансэндотелиального транспорта ЛПНП как в базальных условиях, так и при стимуляции ФНО. Более того, проницаемость монослоя для альбумина и флюоресцеина Na, маркера парацеллюлярного транспорта, также не изменялась адипокином. На экспрессию генов белков, участвующих в трансэндотелиальном переносе ЛПНП (кавеолин 1, активиноподобная киназа Alk-1, скэвенджер-рецептор SR-B1), АН в указанных клетках также влияния не оказывал [40]. Вероятно, характер воздействия АН на трансэндотелиальный перенос ЛПНП зависит как от типа изучаемых клеток, так и от условий *in vivo* и *in situ* (табл. 2).

Накопление в интиме ЛПНП и последующие модификации данных ЛП приводят к запуску воспалительного ответа, одним из звеньев которого является индукция адгезионных и цитокин-продуцирующих свойств эндотелиальных клеток. Добавление к эндотелиальным клеткам АН приводило к активации Nf-κB [41], киназы p38, а также к повышению экспрессии в клетках циклооксигеназы и выработки простациклина [42]. Перечисленными сигнальными путями АН стимулировал экспрессию в эндотелиальных клетках молекул клеточной адгезии [41, 42], а также продукцию данными клетками интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 [41, 43]. Указанные пути частично опосредовались AdipoR1 [42]. При этом в присутствии ФНО адипонектин оказывал противоположный эффект, ослабляя провоспалительное влияние последнего на эндотелий [41, 44]. Так, АН подавлял ФНО-стимулированную экспрессию адгезионных молекул *ICAM1*, *VCAM1* (межклеточная и сосудистая молекулы клеточной адгезии 1) и *SELE* (Е-селектин) в эндотелиальных клетках и, как следствие, адгезию моноцитов на этих клетках [41, 44]. Указанные антивоспалительные эффекты АН опосредовались преимущественно AdipoR1, активацией киназ AMPK и Akt, церамидазы и сопровождались деградацией Nf-κB [41, 44].

Представленные данные свидетельствуют о модулирующем влиянии АН на воспалительный ответ со стороны эндотелия, которое зависит от присутствия в среде цитокинов, в частности ФНО. Как уже указывалось, повышение концентрации в крови АН у животных приводит к уменьшению воспаления в зоне атеросклеротического поражения (см. табл. 1). Последнее может иметь как антиатерогенную направленность, т. к. снижается количество цитокинов и ферментов в бляшке, способствующих инфильтрации интимы ЛПНП и дестабилизации бляшки, так и проатерогенную, поскольку при этом уменьшается количество макрофагов, благоприятствующих удалению из бляшки ХС (см. табл. 2).

Воспалительные процессы в бляшке способствуют формированию местной гипоксии, приводящей к прорастанию *vasa vasorum* из адвентиции во внутренние слои интимы. Последнее может осложняться кровоизлияниями, заканчивающимися разрывом бляшек. АН путем индукции апоптоза эндотелиальных клеток подавлял ангиогенез в экспериментах с васкуляризацией роговицы мыши и хориоаллантоиновой мембраны куриных эмбрионов [45]. По другим данным, АН не оказывал влияния на апоптоз эндотелиальных клеток коронарных артерий человека (HCAEC), при этом тормозил индуцированную VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов аденилатциклазным сигнальным механизмом [46].

В других исследованиях АН, наоборот, стимулировал процессы ангиогенеза, что было продемонстрировано в опытах с имплантацией инородного тела в роговицу кролика и ишемией нижних конечностей у мышей [47, 48]. Кроме того, по данным N. Ouchi и коллег (2004) АН повышал миграцию клеток HUVEC и образование из них трубок *in vitro*. Указанные воздействия опосредовались AdipoR1, AdipoR2, активностями AMPK, Akt и эндотелиальной NO-синтазы [47]. Кроме того, АН стимулировал пролиферацию микрососудистых эндотелиальных клеток через активацию киназ ERK-1, Akt и AMPK, образование из них трубок, секрецию клетками MMP-2 и -9 и экспрессию в них *VEGFA* [49, 50]. В то же время АН подавлял процессы ангиогенеза и продукцию MMP при индукции данных процессов С-реактивным белком и глюкозой в высокой концентрации [50].

Таким образом, АН способен как повышать, так и подавлять ангиогенез. Однако остается неясным, какое влияние на образование новых сосудов АН оказывает в атеросклеротической бляшке.

Влияние адипонектина на функцию макрофагов при атерогенезе

В процессах воспаления, протекающих в атеросклеротической бляшке, центральную роль играют макрофаги. Участие данных клеток в атерогенезе прежде всего направлено на удаление избыточно поступивших в интиму ЛПНП. АН подавлял захват макрофагами мЛПНП, уменьшая экспрессию в них гена, кодирующего скэвенджер-рецептор SR-A [51]. Эти данные хорошо согласуются с результатами, полученными *in vivo* [27, 28]. Указанное влияние АН зависело от присутствия на макрофагах адипонектиновых рецепторов AdipoR1/2, а также их белкового адаптера APPL1 [51]. Однако дальнейшие сигнальные пути АН, опосредующие влияние данного адипокина на экспрессию гена *MSR1* (SR-A), остаются неизученными.

Помимо модуляции захвата мЛПНП макрофагами АН оказывает влияние на экспорт ХС из данных клеток. АН повышал транспорт ХС из макрофагов на апоА-1 стимуляцией экспрессии гена

Таблица 2. Влияние адипонектина на функции клеток сосудистой стенки в атерогенезе
Table 2. The effect of adiponectin on vascular cell functions in atherogenesis

Данные *in vitro* / Data *in vitro*	Данные *in vivo* / Data *in vivo*	Интерпретация: влияние на атерогенез / Interpretation: influence on atherogenesis
↑ барьерных свойств монослоя эндотелиальных клеток HUVEC и BAEC [39]; отсутствие изменения транспорта ЛПНП через монослой клеток EA.Hy926 [40] / ↑ barrier properties of monolayer of HUVEC and BAEC cells [39]; LDL transport through monolayer of endothelial cells EA.Hy926 is not changed [40]	Отсутствуют / Missing	Не определено: требуются данные *in vivo*, в т. ч. на животных с атеросклерозом / Not determined: *in vivo* data are required, including on animals with atherosclerosis
↓ ФНО-стимулированной адгезии мононуклеаров на эндотелиальных клетках / ↓ TNF-stimulated adhesion of mononuclears to endothelial cells [42, 44]	↓ экспрессии генов *Icam1*, *Vcam1* и количества макрофагов в области атеросклеротических поражений у мышей и кроликов / ↓ expression of *Icam1*, *Vcam1* genes and macrophages number in the area of atherosclerotic lesions in mice and rabbits [8, 29, 33]	↓ атерогенеза: ↓ инфильтрации интимы ЛПНП и мононуклеарами → ↓ дестабилизации бляшки; ↑ атерогенеза: ↓ количества макрофагов, удаляющих холестерин из бляшки / ↓ atherogenesis: ↓ LDL and mononuclear infiltration of intima → ↓ destabilization of the plaque; ↑ atherogenesis: ↓ the number of macrophages that remove cholesterol from the plaque
↓ VEGF-стимулированной миграции и пролиферации клеток HCAEC [46]; ↑ миграции клеток HUVEC и формирования их них трубок [47]; ↑ пролиферации клеток HMEC-1 [49] / ↓ VEGF-stimulated migration and proliferation of HCAEC cells [46]; ↑ migration of HUVEC cells and the formation of tubes [47]; ↑ proliferation of HMEC-1 cells [49]	↓ ангиогенеза в опытах с васкуляризацией роговицы мыши и хориоаллантоиновой мембраны куриных эмбрионов [45]; ↑ ангиогенеза в опытах с имплантацией инородного тела в роговицу кролика и ишемией нижних конечностей у мышей [47, 48] / ↓ angiogenesis in experiments with vascularization of the mouse cornea and chorioallantoic membrane of chicken embryos [45]; ↑ angiogenesis in experiments with lower limb ischemia in mice and implantation of a foreign body into the rabbit cornea [47, 48]	Не определено: требуются данные на животных с развитыми атеросклеротическими поражениями / Not determined: data on animal models with advanced atherosclerotic lesion are required
↓ захвата модифицированных ЛПНП макрофагами / ↓ modified LDL uptake by macrophages [51]	↓ экспрессии генов скэвенджер-рецепторов в области атеросклеротических поражений у мышей / ↓ expression of scavenger receptor genes in atherosclerotic lesions in mice [27–29]	↓ атерогенеза: ↓ образования пенистых клеток → ↓ некротического ядра и ↑ миграционной активности макрофагов; ↑ атерогенеза: ↓ обратного транспорта холестерина / ↓ atherogenesis: ↓ formation of foam cells → ↓ necrotic core and ↑ migration activity of macrophages; ↑ atherogenesis: ↓ reverse cholesterol transport
↑ транспорта холестерина из макрофагов на аполипопротеин A-1 / ↑ cholesterol efflux from macrophages to apolipoprotein A-1 [52]	↑ экспрессии генов *Abca1*, *Abcg1* в области атеросклеротических поражений у мышей / ↑ *Abca1*, *Abcg1* genes expression in atherosclerotic lesions in mice [29, 52]	↓ атерогенеза: ↑ обратного транспорта холестерина / ↓ atherogenesis: ↑ reverse cholesterol transport
↓ ЛПС-стимулированной продукции ИЛ-6 и ФНО макрофагами [55]; ↑ поляризации макрофагов в сторону М2 фенотипа [56] / ↓ LPS-stimulated production of IL-6 and TNF by macrophages [55]; ↑ macrophages polarization towards M2 phenotype [56]	↓ экспрессии генов *Tnf* и *Il6*, ↑ экспрессии гена *Il10* в области атеросклеротических поражений у мышей [8, 29] / ↓ *Tnf* and *Il6* gene expression, ↑ *Il10* gene expression in atherosclerotic lesions in mice [8, 29]	↓ атерогенеза: ↓ инфильтрации интимы ЛПНП и мононуклеарами → ↓ дестабилизации бляшки; ↑ атерогенеза: ↓ количества макрофагов, удаляющих холестерин из бляшки / ↓ atherogenesis: ↓ LDL and mononuclear infiltration of the intima → ↓ destabilization of the plaque; ↑ atherogenesis: ↓ the number of macrophages that remove cholesterol from the plaque
↑ поглощения апоптозных телец макрофагами / ↑ apoptotic bodies uptake by macrophages [10]	↓ количества апоптозных телец в тимусе на фоне введения мышам дексаметазона; ↑ клиренса апоптотических телец, введенных мышам в брюшную полость / ↓ apoptotic bodies number in thymus upon dexamethasone administration to mice; ↑ clearance of apoptotic bodies injected into abdominal cavity of mice [10]	Не определено: требуются данные на животных с развитыми атеросклеротическими поражениями / Not determined: data on animal models with advanced atherosclerotic lesions are required
↓ индуцированной ростовыми факторами миграции и пролиферации ГМК [61, 62]; ↑ дифференцировки ГМК в сторону сократительного фенотипа [64] / ↓ growth factors-induced migration and proliferation of SMC [61, 62]; ↑ SMC differentiation into the contractile phenotype [64]	↓ утолщения интимы в артериях с поврежденным эндотелием [61]; ↓ миграции в интиму и пролиферации сосудистых ГМК в зоне повреждения [61]; ↑ толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, количества ГМК и коллагена в интиме [8, 30] / ↓ intimal thickening in arteries with damaged endothelium [61]; ↓ migration to intima and proliferation of vascular SMC in the area of injury [61]; ↑ the thickness of fibrous cap of the atherosclerotic plaque and the amount of SMC and collagen in the intima [8, 30]	У человека не определено / Not determined in humans

Примечание: *↑ – повышение; ↓ – снижение; ГМК – гладкомышечные клетки; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПС – липополисахарид; Abca1, abcg1 – гены АВС кассетных транспортеров А1 и G1; BAEC – эндотелиальные клетки аорты быка; HCAEC – эндотелиальные клетки коронарных артерий человека; HMEC-1 – эндотелиальные клетки микрососудов человека 1; HUVEC – эндотелиальные клетки пуповинной вены человека; Icam1 – ген молекулы межклеточной адгезии 1; Il – ген интерлейкина; tnf – ген фактора некроза опухоли (ФНО); Vcam1 – ген сосудистой молекулы клеточной адгезии 1; VEGF - фактор роста эндотелия сосудов.*
Note: *↑ – increasing; ↓ – decreasing; SMC – smooth muscle cells; LDL – low-density lipoproteins; LPS – lipopolysaccharide; Abca1, abcg1 – genes of ABC cassette transporters A1 and G1; BAEC – bovine aortic endothelial cells; HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HMEC-1 – human microvascular endothelial cells; HUVEC – human umbilical vein endothelial cells; Icam1 – intercellular adhesion molecule 1 gene; Il – interleukin gene; tnf – gene of tumor necrosis factor; Vcam1 – vascular cell adhesion molecule 1 gene; VEGF – vascular endothelial growth factor.*

кассетного транспортера ABCA1 LXRα-зависимым механизмом [52].

Как и в эндотелиальных клетках, АН модулирует воспалительный ответ со стороны макрофагов. Так, АН активировал Nf-κB в макрофагах и увеличивал продукцию данными клетками ФНО и ИЛ-6 [53, 54]. Показано, что провоспалительные эффекты АН реализуются через активацию киназы p38, но не AMPK [53]. В то же время АН подавлял липополисахарид-стимулированную продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и активацию в указанных клетках киназы MAPK и Nf-κB [54, 55].

Кроме участия в запуске и амплификации воспалительной реакции к функции макрофагов также относятся ограничение и разрешение воспалительного процесса. В соответствии с уже ставшей классической моделью, активация макрофагов может быть направлена как в сторону про-, так и антивоспалительного типа, с дифференцировкой классически (тип M1) либо альтернативно активированных макрофагов (тип M2) соответственно. АН усиливает поляризацию макрофагов в сторону M2-фенотипа [56]. Показано участие в реализации данного эффекта PPARα [56], AMPK и каскада AdipoR2-IL-4-STAT6 [57].

Регрессия атеросклероза сопровождается повышением количества в бляшке M2-макрофагов. Более того, у мышей атерогенных линий с генетическими модификациями, приводящими к поляризации макрофагов в сторону M2-фенотипа, атеросклероз протекает менее выраженно. В то же время остаются вопросы относительно антиатерогенности M2-макрофагов ввиду того, что в удалении ХС из интимы принимают участие преимущественно M1-, а не M2-макрофаги. С другой стороны, M2-макрофаги могут повышать стабильность бляшки за счет их высокой способности удалять апоптозные тельца и путем продукции цитокинов, участвующих в репаративных процессах [58].

Как уже отмечалось, АН способен опосредовать эфероцитоз напрямую, через взаимодействие с кальретикулином, расположенным на поверхности апоптотических телец. Элиминация последних осуществляется при помощи рецептора макрофагов CD91 [10].

Наконец, АН подавлял выработку макрофагами MMP-12 и повышал продукцию ими тканевого ингибитора металлопротеиназ [59, 60], что также может способствовать повышению стабильности бляшки.

Представленный анализ свидетельствует о наличии у АН целого ряда потенциальных антиатерогенных эффектов, реализующихся посредством влияния данного адипокина на функцию макрофагов. К таким воздействиям относятся повышение транспорта ХС из макрофагов на апоА-1, увеличение эффективности эфероцитоза, уменьшение макрофагами продукции и активности MMP. Подавление адипонектином захвата макрофагами мЛПНП, с одной стороны, может негативным образом сказаться на эффективности обратного транспорта ХС из макрофагов интимы в печень. С другой стороны, указанное действие АН снижает вероятность образования перегруженных эфирами ХС макрофагов и, как следствие, способствует уменьшению их гибели, благоприятствуя тем самым их эмиграции из интимы в паравазальные лимфоузлы. Антивоспалительное действие АН, как указывалось, может способствовать как замедлению, так и прогрессированию атерогенеза (см. табл. 2).

Влияние адипонектина на функцию сосудистых гладкомышечных клеток при атерогенезе

Участие сосудистых ГМК в атерогенезе обусловлено их ответом на воспалительную реакцию в бляшке, повреждение эндотелия, адгезию тромбоцитов. Все эти процессы сопровождаются усилением выработки факторов роста (тромбоцитарного фактора роста, фактора роста фибробластов 2 и пр.) и накоплением в интиме окисленных ЛПНП, являющимися наряду с перечисленными ростовыми факторами индукторами фенотипического переключения ГМК. В ходе данного процесса ГМК приобретают миграционные свойства, пролиферируют и превращаются из сократительных элементов в секреторные клетки, продуцирующие фиброзные компоненты бляшки (протеогликаны, коллаген и пр.).

Как ранее отмечалось, в опытах на мышах с атеросклерозом АН увеличивал толщину фиброзной покрышки бляшки за счет повышения в интиме количества ГМК и коллагена [8, 30]. Последнее происходило через возрастание экспрессии гена *P4ha1*, кодирующего пролил-4-гидроксилазу, участвующую в созревании коллагена [30]. В то же время АН уменьшал утолщение интимы в артериях с поврежденным эндотелиальным слоем [61]. АН замедлял миграцию в интиму и пролиферацию сосудистых ГМК в зоне повреждения [61]. *In vitro* АН подавлял индуцированную факторами роста миграцию и пролиферацию ГМК [61, 62]. Указанные эффекты были обусловлены AMPK-зависимым ингибированием активности киназы ERK-2 [62] и повышением экспрессии проапоптотического белка внутренней мембраны митохондрий митофузина 2, который приводил к подавлению сигнального каскада Ras-Raf-ERK-1/2 [63]. Кроме того, АН, ингибируя через AMPK активность mTORC1 и стимулируя киназу Akt, повышал дифференцировку ГМК в сторону сократительного фенотипа [64].

В связи с вышеизложенным остается открытым вопрос, оказывает ли АН стабилизирующее действие на бляшку у человека, как это показано у мы-

шей с атеросклерозом, или, наоборот, превалируют процессы снижения образования адипонектином покрышки, как это продемонстрировано в моделях с повреждением сосудов мышей и *in vitro* (см. табл. 2). Рассмотренные сведения о влиянии АН на функцию клеток сосудистой стенки при атерогенезе обобщены на *рисунке*.

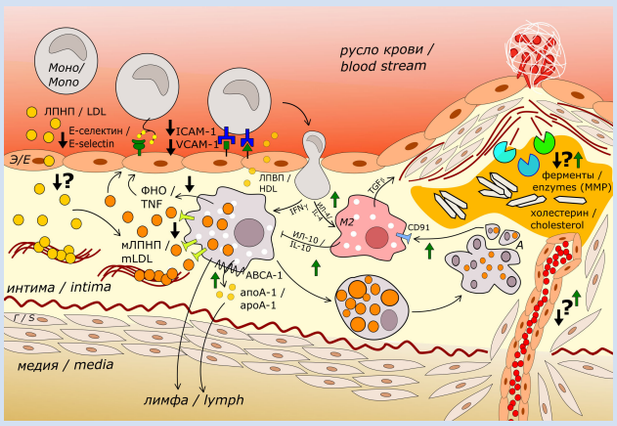
Перспективы трансляции в клиническую практику

Снижение продукции АН у пациентов с ожирением на фоне способности адипокина уменьшать ИР, дислипидемию, воспалительные реакции и развитие атеросклероза у животных делает привлекательным разработку терапии атеросклероза и МС адипонектином либо агонистами адипонектиновых рецепторов. Очевидно, терапия АН может сопровождаться рядом трудностей: для терапевтических эффектов, вероятно, потребуется достижение высокой концентрации АН, сохранности его сложной пространственной конформации и физиологического соотношения его мульти- и олигомерных форм. Поэтому перспектива состоит прежде всего в разработке низкомолекулярных аналогов АН – агонистов его рецепторов, которые бы работали с высокой специфичностью и аффинитету к тому или иному типу AdipoR. Разработке указанных препаратов способствовали расшифровка пространственной структуры AdipoRs и выявление сайтов связывания у них с АН [65].

Одним из первых таких препаратов является пептид ADP355, оказавшийся наиболее активным среди коротких пептидов, соответствующих по аминокислотной последовательности глобулярному домену АН [66]. В указанном исследовании оценивались цитостатические свойства полученных пептидов и было выяснено, что ADP355, как и АН, через связывание с AdipoR, преимущественно AdipoR1, уменьшал гибель опухолевых клеток. Важно, что данный пептид оказывал эффект в концентрации 10–100 нМ, в то время как глобулярный АН – лишь в более высокой концентрации, 50 нг/мл (1 мкМ). Другим преимуществом данного пептида являлась его большая стабильность *in vivo*, поскольку в некоторые его участки были внесены D-аминокислоты [66].

У мышей ADP355 уменьшал ИР в мышцах, индуцированную высокожировым и высокофруктозным рационом [67]. Более того, введение данного пептида мышам линии *ApoE*$^{-/-}$ приводило к снижению развития у них атеросклероза, вероятно, за счет гиполипидемического эффекта и влияния на функцию эндотелия [68]. Более короткий его аналог, пептид JT003, также снижал ИР, стимулировал окисление НЭЖК и уменьшал развитие стеатогепатоза у мышей, находящихся на высокожировом рационе [69]. Подтверждено, что указанные эффекты пептидов реализовывались через активацию обоих типов адипонектиновых рецепторов и их сигнальных путей, AMPK, PPARα, киназы p38 [67, 69].

Другие пептидные миметики АН были синтезированы на основе результатов молекуляр-



Влияние адипонектина на процессы атерогенеза. Вертикальными жирными стрелками показаны подавляющие (черными) и стимулирующие (зелеными) эффекты адипонектина (АН). АН ослабляет стимулированную ФНО экспрессию адгезионных молекул E-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 на поверхности эндотелиальных клеток (*Э*). Хотя в культуре эндотелиальных клеток показано отсутствие влияния АН на трансэндотелиальный перенос липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), остается вопрос о его влиянии на этот процесс в сосудистой стенке. АН подавляет захват модифицированных ЛПНП (мЛПНП) макрофагами, а также усиливает выведение холестерина из данных клеток на аполипопротеин А-1 (апоА-1) через стимуляцию экспрессии кассетного транспортера ABCA-1. АН подавляет липополисахарид- и IFNγ (интерферон-γ)-индуцированную выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), и стимулирует интерлейкин (ИЛ)-4-зависимую дифференцировку моноцитов (*Моно*) в макрофаги М2 типа, продуцирующие антивоспалительный цитокин ИЛ-10, фактор репарации TGFβ (трансформирующий фактор роста β), отвечающие также за удаление апоптотических телец (*А*). АН оказывает разнонаправленное действие на продукцию матриксных металлопротеиназ (MMP) макрофагами и эндотелиальными клетками. АН стимулирует либо подавляет миграцию, пролиферацию и секреторную трансформацию гладкомышечных клеток сосудов (*Г*) и процессы ангиогенеза
The influence of adiponectin on atherogenesis. Vertical bold arrows show the suppressive (black) and stimulating (green) effects of adiponectin (AN). AN attenuates TNF-stimulated expression of adhesive molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on the surface of endothelial cells (*E*). Although the culture of endothelial cells shows the absence of AN effect on low-density lipoproteins (LDL) transendothelial transport, the question about adipokine's effect on this process in the vascular wall remains unresolved. AN inhibits the modified LDL (mLDL) uptake by macrophages, and also enhances the cholesterol efflux from these cells to apolipoprotein A-1 (apoA-1) through stimulation of ABCA-1 cassette transporter expression. AN inhibits lipopolysaccharide- and IFNγ (interferon-γ)-induced production of proinflammatory cytokines by macrophages, such as tumor necrosis factor (TNF), and stimulates interleukin (IL)-4-dependent differentiation of monocytes (*Mono*) into macrophages type M2, producing anti-inflammatory cytokine IL-10, reparation factor TGFβ (transforming growth factor-β), and responsible for the removal of apoptotic bodies (*A*). AN has a multidirectional effect on the production of matrix metalloproteinases (MMP) by macrophages and endothelial cells. AN either stimulates or suppresses the migration, proliferation, and secretory transformation of vascular smooth muscle cells (*S*) and angiogenesis processes

ного докинга [70]. Пептид BHD-1028 корректировал ИР у мышей линии *db/db* через активацию AdipoR1/2-сигнальных путей [70].

В 2013 г. в ходе скрининга химической библиотеки на предмет AdipoR-зависимого фосфорилирования AMPK был получен непептидный препарат энтерального применения «АдипоРон» [71]. Методом поверхностного плазмонного резонанса показано связывание данного препарата с AdipoR 1-го и 2-го типа с сопоставимыми с АН константами диссоциациями (1,8 и 3,1 мкМ). «АдипоРон» снижал ИР у мышей с ожирением, находящихся на высокожировом рационе, и уменьшал плазменные концентрации НЭЖК и ТГ у этих животных [71]. Аналогичные результаты были получены с препаратом «АдипоРон» на AdipoR1-гуманизированных мышах [72].

Также проведены исследования о влиянии «АдипоРона» на постишемические реперфузионные повреждения органов. Введение мышам «АдипоРона» приводило к улучшению функции миокарда и снижению апоптоза кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии миокарда [73]. С другой стороны, «АдипоРон» не вызывал изменения площади зоны инфаркта в мозге у мышей при реперфузии после пережатия средней мозговой артерии [74]. Данных о влиянии «АдипоРона» на атерогенез в доступной литературе нами не найдено.

Таким образом, имеется целый ряд потенциальных лекарственных препаратов, которые можно отнести к группе агонистов AdipoR. Они могут быть использованы прежде всего для коррекции ИР и гиперлипидемии. Однако требуются их дальнейшие преклинические исследования с выявлением нежелательных эффектов и сопоставление их эффективности с известными препаратами, влияющими на углеводный и липидный обмен. Следует отметить, что до сих пор остается неясным влияние агонистов AdipoR на течение атеросклероза. В доступной литературе по этому вопросу представлена только одна статья, процитированная выше [68]. Важно принимать во внимание положительную корреляцию концентрации АН в плазме с развитием острых сердечно-сосудистых событий у человека [26] и ряд возможных проатерогенных влияний данного адипокина (см. табл. 2). В связи с этим вопрос о влиянии агонистов AdipoR на развитие атеросклероза требует отдельного изучения.

Другим подходом к активации функции АН у пациентов с МС является стимуляция продукции у них этого адипокина. Известно, что концентрация АН в плазме возрастает при снижении массы жировой ткани [75], приеме статинов [76], препаратов глитазонового ряда [77]. Повышение концентрации АН на этом фоне в отдельных исследованиях ассоциировано со снижением ИР [77], хотя в других работах этой связи, как и корреляции с изменениями показателей обмена ЛП, не прослеживалось [78]. По данным M. Li и соавт. (2011), повышение уровня АН в крови у пациентов с ИБС и гипертензией на фоне приема статинов коррелировало со снижением уровня артериального давления и повышением величины эндотелий-зависимой вазодилатации [79]. В то же время индуцированное статинами повышение уровня АН плазмы не проявляло взаимосвязей с изменением объема атеросклеротических бляшек [76] и улучшением физической работоспособности у пациентов с ИБС [80, 81]. При этом исходно высокий уровень АН являлся предиктором переносимости физических нагрузок на фоне терапии ИБС [81]. В исследовании C. Herder и коллег (2014) показано, что, хотя после коррекции массы тела с применением бариатрической хирургии повышение уровня АН не ассоциировалось со снижением частоты инфарктов миокарда и инсультов, изменение уровня данного адипокина на фоне лечения ожирения медикаментозными методами коррелировало с частотой возникших инфарктов миокарда [75]. Возможно, способ воздействия на организм пациента может маскировать вероятные эффекты изменений концентраций АН на течение заболевания. В связи с этим одним из подходов коррекции МС и обусловленных атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний может служить разработка более специфичных мер повышения уровня данного адипокина. В частности, перспективной, наш взгляд, является разработка воздействий на микроРНК, регулирующих экспрессию гена *ADIPOQ* [82].

Заключение

Исследования, проведенные в клинике, на животных и клеточных культурах, свидетельствуют о сложном, многостороннем влиянии АН на атерогенез. Метаболические эффекты АН, в частности уменьшение ИР и дислипидемии, способствуют замедлению развития атеросклероза. Помимо этого, АН модулирует целый ряд функций клеток сосудистой стенки. Стимуляция адипонектином экспорта ХС из макрофагов на белковые акцепторы (апоА-1) и их эфероцитозной активности может оказывать антиатерогенное действие. Подавление адипонектином захвата макрофагами мЛПНП и воспалительного ответа клетками сосудистой стенки, вероятно, может иметь как анти-, так и проатерогенные последствия. При этом требует дальнейшего изучения, в какой мере вышеперечисленные влияния АН реализуются внутри самих бляшек, в условиях локального окружения других медиаторов – цитокинов, хемокинов, факторов роста, эйкозаноидов, мЛПНП и др. Кроме того, несмотря на ряд обнаруженных эффектов *in vitro* и *in vivo*, все еще остаются нерешенными вопросы влияния АН на активацию транспорта

ЛПНП через эндотелий, процессы ангиогенеза и образования плотной покрышки в бляшке. Возможно, характер действия АН на указанные процессы зависит от типа и стадии атеросклеротических поражений (липидные пятна, фиброатерома, нестабильные бляшки и пр.). Исследования АН на изолированных бляшках *in vitro* и на моделях сокультивирования различных клеток интимы могут частично ответить на эти вопросы. Наряду с этим клинические исследования миметиков АН с оценкой течения атеросклероза методами внутрисосудистого УЗИ и «виртуальной» гистологии позволят не только продвинуться в понимании действия АН в атерогенезе, но и в вопросе применения его аналогов в клинике.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследования по влиянию адипонектина на функцию эндотелиальных клеток и макрофагов выполнены при поддержке гранта РНФ (проект № 22-25-00366).

Благодарность

Автор выражает благодарность проф. А.Д. Денисенко (отдел биохимии ФГБНУ «ИЭМ») за ценные критические замечания.

Информация об авторах

Танянский Дмитрий Андреевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий отделом биохимии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация; доцент кафедры биологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5321-8834

Author Information Form

Tanyanskiy Dmitriy A., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Biochemistry, Federal State Budgetary Institution "Institute of Experimental Medicine", Saint-Petersburg, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Fundamental Issues of Medicine and Medical Technologies, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint-Petersburg Petersburg State University", Saint-Petersburg, Russian Federation; Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5321-8834

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Libby P., Bonow, R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Bhatt D., Solomon S.D., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 12th ed. Elsevier Inc.; 2022.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Maya-Ramos L., Gillette T.G., Hill J.A., Scherer P.E. The Role of Adipose Tissue in Cardiovascular Pathophysiology. Cardiometab Syndr J. 2023;3(1):52-63. https://doi.org/10.51789/cmsj.2023.3.e9
4. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. Diabetes. 2003;52(7):1779-85. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1779.
5. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. J Lipid Res. 2005;46(7):1369-79. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200.
6. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., Li G., Jelicks L.A., Mehler M.F., Hui D.Y., Deshaies Y., Shulman G.I., Schwartz G.J., Scherer P.E. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007;117(9):2621-37. doi: 10.1172/JCI31021.
7. Matsuura F., Oku H., Koseki M., Sandoval J.C., Yuasa-Kawase M., Tsubakio-Yamamoto K., Masuda D., Maeda N., Tsujii K., Ishigami M., Nishida M., Hirano K., Kihara S., Hori M., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. Biochem Biophys Res Commun. 2007;358(4):1091-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040.
8. Wang X., Chen Q., Pu H., Wei Q., Duan M., Zhang C., Jiang T., Shou X., Zhang J., Yang Y. Adiponectin improves NF-κB-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. Lipids Health Dis. 2016;15:33. doi: 10.1186/s12944-016-0202-y.
9. Tsao T.S. Assembly of adiponectin oligomers. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(2):125-36. doi: 10.1007/s11154-013-9256-6.
10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Aprahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. J Clin Invest. 2007;117(2):375-86. doi: 10.1172/JCI29709.
11. Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(1):15-23. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.003.
12. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270(45):26746-9. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.
13. Ding M., Carrão A.C., Wagner R.J., Xie Y., Jin Y., Rzucidlo E.M., Yu J., Li W., Tellides G., Hwa J., Aprahamian T.R., Martin K.A. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: a paracrine regulator of contractile phenotype. J Mol Cell Cardiol. 2012;52(2):474-84. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.008.
14. Wong W.T., Tian X.Y., Xu A., Yu J., Lau C.W., Hoo R.L., Wang Y., Lee V.W., Lam K.S., Vanhoutte P.M., Huang Y. Adiponectin is required for PPARγ-mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. Cell Metab. 2011;14(1):104-

15. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.009.

15. Wedellová Z., Dietrich J., Siklová-Vítková M., Kološtová K., Kováčiková M., Dušková M., Brož J., Vedral T., Stich V., Polák J. Adiponectin inhibits spontaneous and catecholamine-induced lipolysis in human adipocytes of non-obese subjects through AMPK-dependent mechanisms. Physiol Res. 2011;60(1):139-48. doi: 10.33549/physiolres.931863.

16. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984.

17. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. Diabetes. 2005;54:3154-3160. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3154.

18. Tanyanskiy D.A., Shavva V.S., Dizhe E.B., Oleinikova G.N., Lizunov A.V., Nekrasova E.V., Mogilenko D.A., Larionova E.E., Orlov S.V., Denisenko A.D. Adiponectin Stimulates Apolipoprotein A-1 Gene Expression in HepG2 Cells via AMPK, PPARα, and LXRs Signaling Mechanisms. Biochemistry (Mosc). 2022;87(11):1252-1259. doi: 10.1134/S0006297922110049.

19. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., Haap M., Shirkavand F., Rahe S., Staiger H., Maerker E., Häring H., Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes. 2003;52(2):239-43. doi: 10.2337/diabetes.52.2.239.

20. Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., Liu F., Dong L.Q. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. J Biol Chem. 2009;284(33):22426-22435. doi: 10.1074/jbc.M109.028357.

21. Mao X., Kikani C.K., Riojas R.A., Langlais P., Wang L., Ramos F.J., Fang Q., Christ-Roberts C.Y., Hong J.Y., Kim R.Y., Liu F., Dong L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. Nat Cell Biol. 2006;8(5):516-23. doi: 10.1038/ncb1404.

22. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W., Hong S., Koo S.H. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. Exp Mol Med. 2009;41(8):577-583. https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.8.063

23. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101.

24. Matsuda K., Fujishima Y., Maeda N., Mori T., Hirata A., Sekimoto R., Tsushima Y., Masuda S., Yamaoka M., Inoue K., Nishizawa H., Kita S., Ranscht B., Funahashi T., Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. Endocrinology. 2015;156(3):934-46. doi: 10.1210/en.2014-1618.

25. Wang Y., Zheng A., Yan Y., Song F., Kong Q., Qin S., Zhang D. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. Atherosclerosis. 2014;235(2):392-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910.

26. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2014;63(9):1157-66. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.001.

27. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002;106(22):2767-70. doi: 10.1161/01.cir.0000042707.50032.19.

28. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. J Biol Chem. 2003;278(4):2461-8. doi: 10.1074/jbc.M209033200.

29. van Stijn C.M., Kim J., Barish G.D., Tietge U.J., Tangirala R.K. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. PLoS One. 2014;9(1):e86404. doi: 10.1371/journal.pone.0086404.

30. Li L., Cai X.J., Feng M., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Effect of adiponectin overexpression on stability of preexisting plaques by inducing prolyl-4-hydroxylase expression. Circ J. 2010;74(3):552-9. doi: 10.1253/circj.cj-09-0304.

31. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M., Wara A.K., Feinberg M.W., Sukhova G.K., Colvin R.A., Kihara S., Funahashi T., Luster A.D., Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. Circ Res. 2008;102(2):218-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164988.

32. Nawrocki A.R., Hofmann S.M., Teupser D., Basford J.E., Durand J.L., Jelicks L.A., Woo C.W., Kuriakose G., Factor S.M., Tanowitz H.B., Hui D.Y., Tabas I., Scherer P.E. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(6):1159-65. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195826.

33. Li C.J., Sun H.W., Zhu F.L., Chen L., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. J Endocrinol. 2007;193(1):137-45. doi: 10.1677/JOE-06-0173.

34. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., Li S., Zhang Y., Zhang M. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol Med Rep. 2015;11(3):1715-21. doi: 10.3892/mmr.2014.2947.

35. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A., Veinot J.P., Lai C., Daskalopoulou S.S. Decreased Adiponectin-Mediated Signaling Through the AdipoR2 Pathway Is Associated With Carotid Plaque Instability. Stroke. 2017;48(4):915-924. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015145.

36. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. ARYA Atheroscler. 2019;15(4): 179-84. doi: 10.22122/arya.v15i4.1873.

37. Танянский Д.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Малашичева А.Б., Докшин П.М., Успенский В.Е., Лизунов А.В., Орлов С.В., Мальцева О.Н., Агеева Е.В., Денисенко А.Д. Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интиме аорты человека. Архив патологии. 2022;84(6):16 22. doi: 10.17116/patol20228406116.

38. Kostopoulos C.G., Spiroglou S.G., Varakis J.N., Apostolakis E., Papadaki H.H. Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? Cardiovasc Pathol. 2014;23(3):131-8. doi: 10.1016/j.carpath.2014.02.003.

39. Xu S.Q., Mahadev K., Wu X., Fuchsel L., Donnelly S., Scalia R.G., Goldstein B.J. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(5):899-905. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.163634.

40. Танянский Д.А., Мальцева О.Н., Трулев А.С., Сагинбаев У.Р., Евстигнеева П.Е., Воронкина И.В., Смагина Л.В., Иванова А.А., Дмитриева А.А., Агеева Е.В., Салль Т.С., Денисенко А.Д. Влияние адипонектина на транспорт липопротеинов низкой плотности через монослой эндотелиальных клеток человека in vitro. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023;176(8): 192-197. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-8-192-197.

41. Hattori Y., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor-kappaB in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. Diabetes Care. 2006;29(1):139-41. doi: 10.2337/diacare.29.1.139.

42. Addabbo F. Nacci C., De Benedictis L., Leo V., Tarquinio

M., Quon M.J., Montagnani M. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF-κB/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(6):E1143-54. doi: 10.1152/ajpendo.00208.2011.

43. Lee Y.A., Ji H.I., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Chul Yoo M., Kim K.S. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. Exp Mol Med. 2014;46(1):e72. doi: 10.1038/emm.2013.141.

44. Wang Y., Wang X., Lau W.B., Yuan Y., Booth D., Li J.J., Scalia R., Preston K., Gao E., Koch W., Ma X.L. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor-α-induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. Circ Res. 2014;114(5):792-805. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439.

45. Bråkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(8):2476-81. doi: 10.1073/pnas.0308671100.

46. Mahadev K., Wu X., Donnelly S., Ouedraogo R., Eckhart A.D., Goldstein B.J. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. Cardiovasc Res. 2008;78(2):376-84. doi: 10.1093/cvr/cvn034.

47. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(2):1304-9. doi: 10.1074/jbc.M310389200.

48. Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sato K., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. J Biol Chem. 2004;279(27):28670-4. doi: 10.1074/jbc.M402558200.

49. Alvarez G., Visitación Bartolomé M., Miana M., Jurado-López R., Martín R., Zuluaga P., Martinez-Martinez E., Nieto M.L., Alvarez-Sala L.A., Millán J., Lahera V., Cachofeiro V. The effects of adiponectin and leptin on human endothelial cell proliferation: a live-cell study. J Vasc Res. 2012;49(2):111-22. doi: 10.1159/000332332.

50. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeva H.S. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. J Vasc Res. 2012;49(6):534-43. doi: 10.1159/000338279.

51. Tian L., Luo N., Zhu X., Chung B.H., Garvey W.T., Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. Atherosclerosis. 2012;221(1):66-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.

52. Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M., Oku H., Sandoval J.C., Inagaki M., Nakatani K., Nakaoka H., Kawase R., Yuasa-Kawase M., Masuda D., Ohama T., Maeda N., Nakagawa-Toyama Y., Ishigami M., Nishida M., Kihara S., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. Biochem Biophys Res Commun. 2008;375(3):390-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.009.

53. Haugen F., Drevon C.A. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. Endocrinology. 2007;148(11):5478-86. doi: 10.1210/en.2007-0370.

54. Kyriazi E., Tsiotra P.C., Boutati E., Ikonomidis I., Fountoulaki K., Maratou E., Lekakis J., Dimitriadis G., Kremastinos D.T., Raptis S.A. Effects of adiponectin in TNF-α, IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages. Horm Metab Res. 2011;43(8):537-44. doi: 10.1055/s-0031-1277227.

55. Folco E.J., Rocha V.Z., López-Ilasaca M., Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. J Biol Chem. 2009;284(38):25569-75. doi: 10.1074/jbc.M109.019786.

56. Lovren F., Pan Y., Quan A., Szmitko P.E., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M., Chan L., Al-Omran M., Teoh H., Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(3):H656-63. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2010.

57. Mandal P., Pratt B.T., Barnes M., McMullen M.R., Nagy L.E. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. J Biol Chem. 2011;286(15):13460-9. doi: 10.1074/jbc.M110.204644.

58. Bi Y., Chen J., Hu F., Liu J., Li M., Zhao L. M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment. Neural Plast. 2019;2019:6724903. doi: 10.1155/2019/6724903.

59. Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H., Okamoto Y., Ohashi K., Maeda K., Nagaretani H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation. 2004;109(17):2046-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED.

60. Summer R., Little F.F., Ouchi N., Takemura Y., Aprahamian T., Dwyer D., Fitzsimmons K., Suki B., Parameswaran H., Fine A., Walsh K. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;294(6):L1035-42. doi: 10.1152/ajplung.00397.2007.

61. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maeda N., Kumada M., Okamoto Y., Nagaretani H., Nishizawa H., Kishida K., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Nagai R., Funahashi T., Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem. 2002;277(40):37487-91. doi: 10.1074/jbc.M206083200.

62. Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K., Orino S., Yamaguchi K., Kawazoe K., Hamano S., Tsuchiya K., Tomita S., Tamaki T. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. Hypertens Res. 2009;32(3):188-93. doi: 10.1038/hr.2008.19.

63. Zhang W., Shu C., Li Q., Li M., Li X. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. Mol Med Rep. 2015;12(3):4703-4707. doi: 10.3892/mmr.2015.3899.

64. Ding M., Xie Y., Wagner R.J., Jin Y., Carrao A.C., Liu L.S., Guzman A.K., Powell R.J., Hwa J., Rzucidlo E.M., Martin K.A. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(6):1403-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216804.

65. Tanabe H., Fujii Y., Okada-Iwabu M., Iwabu M., Nakamura Y., Hosaka T., Motoyama K., Ikeda M., Wakiyama M., Terada T., Ohsawa N., Hato M., Ogasawara S., Hino T., Murata T., Iwata S., Hirata K., Kawano Y., Yamamoto M., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Yamauchi T., Kadowaki T., Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. Nature. 2015;520(7547):312-316. doi: 10.1038/nature14301

66. Otvos L. Jr, Haspinger E., La Russa F., Maspero F., Graziano P., Kovalszky I., Lovas S., Nama K., Hoffmann R., Knappe D., Cassone M., Wade J., Surmacz E. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. BMC Biotechnol. 2011;11:90. doi: 10.1186/1472-6750-11-90.

67. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S., Marette A., Sweeney G. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;322(2):C151-C163. doi: 10.1152/ajpcell.00603.2020.

68. Sun L., Yang X., Li Q., Zeng P., Liu Y., Liu L., Chen Y., Yu M., Ma C., Li X., Li Y., Zhang R., Zhu Y., Miao Q.R., Han J., Duan Y. Activation of Adiponectin Receptor Regulates Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression and Inhibits Lesions in ApoE-Deficient Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(7):1290-1300. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309630.

69. Xu H., Zhao Q., Song N., Yan Z., Lin R., Wu S., Jiang L., Hong S., Xie J., Zhou H., Wang R., Jiang X. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. Nat Commun. 2020;11(1):5807. doi: 10.1038/s41467-020-19668-y.

70. Lee I.K., Kim G., Kim D.H., Kim B.B. PEG-BHD1028 Peptide Regulates Insulin Resistance and Fatty Acid β-Oxidation,

and Mitochondrial Biogenesis by Binding to Two Heterogeneous Binding Sites of Adiponectin Receptors, AdipoR1 and AdipoR2. Int J Mol Sci. 2021;22(2):884. doi: 10.3390/ijms22020884.

71. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M., Honma T., Hamagami K., Matsuda K., Yamaguchi M., Tanabe H., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Ogata H., Tokuyama K., Ueki K., Nagano T., Tanaka A., Yokoyama S., Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature. 2013;503(7477):493-9. doi: 10.1038/nature12656.

72. Iwabu M., Okada-Iwabu M., Tanabe H., Ohuchi N., Miyata K., Kobori T., Odawara S., Kadowaki Y., Yokoyama S., Yamauchi T., Kadowaki T. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. Commun Biol. 2021;4(1):45. doi: 10.1038/s42003-020-01579-9.

73. Zhang Y., Zhao J., Li R., Lau W.B., Yuan Y.X., Liang B., Li R., Gao E.H., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y.J. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;309(3):E275-82. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2014.

74. Clain J., Couret D., Planesse C., Krejbich-Trotot P., Meilhac O., Lefebvre d'Hellencourt C., Viranaicken W., Diotel N. Distribution of Adiponectin Receptors in the Brain of Adult Mouse: Effect of a Single Dose of the Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRON, on Ischemic Stroke. Brain Sciences. 2022;12(5):680. https://doi.org/10.3390/brainsci12050680

75. Herder C., Peltonen M., Svensson P.A., Carstensen M., Jacobson P., Roden M., Sjöström L., Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. Diabetes Care. 2014;37(5):1401-9. doi: 10.2337/dc13-1362.

76. Ohashi T., Shibata R., Morimoto T., Kanashiro M., Ishii H., Ichimiya S., Hiro T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., Ozaki Y., Kimura T., Daida H., Murohara T., Matsuzaki M. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. Atherosclerosis. 2010;212(1):237-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005.s

77. Gastaldelli A., Sabatini S., Carli F., Gaggini M., Bril F., Belfort-DeAguiar R., Positano V., Barb D., Kadiyala S., Harrison S., Cusi K. PPAR-γ-induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. Liver Int. 2021;41(11):2659-2670. doi: 10.1111/liv.15005.

78. Nezu U., Tsunoda S., Yoshimura H., Kuwabara T., Tomura S., Seki Y., Kaneshiro M., Kamiyama H., Harada Y., Shigematsu E., Aoki K., Yamakawa T., Ohshige K., Natsumeda Y., Terauchi Y. Pravastatin potentiates increases in serum adiponectin concentration in dyslipidemic patients receiving thiazolidinedione: the DOLPHIN study. J Atheroscler Thromb. 2010;17(10):1063-9. doi: 10.5551/jat.5033.

79. Li M., Xu A., Lam K.S., Cheung B.M., Tse H.F. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. Postgrad Med. 2011;123(6):66-71. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2496.

80. Jin H., Liu Y., Schweikert B., Hahman H., Wang L., Imhof A., Muche R., König W., Steinacker J.M. Serial Changes in Exercise Capacity, NT-proBNP, and Adiponectin in Patients with Acute Coronary Syndrome before and after Phase II Rehabilitation as well as at the 12-Month Follow-Up. Cardiol Res Pract. 2022;2022:6538296. doi: 10.1155/2022/6538296.

81. Фирова Э.М., Танянский Д.А. Адипонектин плазмы как предиктор эффективности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(2):179-189. doi: 10.17816/RCF321745

82. Ishida M., Shimabukuro M., Yagi S., Nishimoto S., Kozuka C., Fukuda D., Soeki T., Masuzaki H., Tsutsui M., Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. PLoS One. 2014;9(11):e111537. doi: 10.1371/journal.pone.0111537.

REFERENCES

1. Libby P., Bonow, R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F., Bhatt D., Solomon S.D., Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 12th ed. Elsevier Inc.; 2022.

2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.

3. Maya-Ramos L., Gillette T.G., Hill J.A., Scherer P.E. The Role of Adipose Tissue in Cardiovascular Pathophysiology. Cardiometab Syndr J. 2023;3(1):52-63. https://doi.org/10.51789/cmsj.2023.3.e9

4. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., Rassouli N., Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. Diabetes. 2003;52(7):1779-85. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1779.

5. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. J Lipid Res. 2005;46(7):1369-79. doi: 10.1194/jlr.M400373-JLR200.

6. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M., Azzara A., Trujillo M.E., Hofmann S.M., Schraw T., Durand J.L., Li H., Li G., Jelicks L.A., Mehler M.F., Hui D.Y., Deshaies Y., Shulman G.I., Schwartz G.J., Scherer P.E. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007;117(9):2621-37. doi: 10.1172/JCI31021.

7. Matsuura F., Oku H., Koseki M., Sandoval J.C., Yuasa-Kawase M., Tsubakio-Yamamoto K., Masuda D., Maeda N., Tsujii K., Ishigami M., Nishida M., Hirano K., Kihara S., Hori M., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. Biochem Biophys Res Commun. 2007;358(4):1091-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.05.040.

8. Wang X., Chen Q., Pu H., Wei Q., Duan M., Zhang C., Jiang T., Shou X., Zhang J., Yang Y. Adiponectin improves NF-κB-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. Lipids Health Dis. 2016;15:33. doi: 10.1186/s12944-016-0202-y.

9. Tsao T.S. Assembly of adiponectin oligomers. Rev Endocr Metab Disord. 2014;15(2):125-36. doi: 10.1007/s11154-013-9256-6.

10. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R., Aprahamian T., Kirber M.T., Summer R.S., Kihara S., Walsh K. Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies. J Clin Invest. 2007;117(2):375-86. doi: 10.1172/JCI29709.

11. Yamauchi T., Iwabu M., Okada-Iwabu M., Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014;28(1):15-23. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.003.

12. Scherer P.E., Williams S., Fogliano M., Baldini G., Lodish H.F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270(45):26746-9. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746.

13. Ding M., Carrão A.C., Wagner R.J., Xie Y., Jin Y., Rzucidlo E.M., Yu J., Li W., Tellides G., Hwa J., Aprahamian T.R., Martin K.A. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: a paracrine regulator of contractile phenotype. J Mol Cell Cardiol. 2012;52(2):474-84. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.09.008.

14. Wong W.T., Tian X.Y., Xu A., Yu J., Lau C.W., Hoo R.L., Wang Y., Lee V.W., Lam K.S., Vanhoutte P.M., Huang Y. Adiponectin is required for PPARγ-mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. Cell Metab. 2011;14(1):104-15. doi: 10.1016/j.cmet.2011.05.009.

15. Wedellová Z., Dietrich J., Siklová-Vítková M., Kološtová K., Kováčiková M., Dušková M., Brož J., Vedral T., Stich V., Polák J. Adiponectin inhibits spontaneous and catecholamine-induced lipolysis in human adipocytes of non-obese subjects through AMPK-dependent mechanisms. Physiol Res. 2011;60(1):139-48.

doi: 10.33549/physiolres.931863.

16. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y., Ide T., Murakami K., Tsuboyama-Kasaoka N., Ezaki O., Akanuma Y., Gavrilova O., Vinson C., Reitman M.L., Kagechika H., Shudo K., Yoda M., Nakano Y., Tobe K., Nagai R., Kimura S., Tomita M., Froguel P., Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001;7(8):941-6. doi: 10.1038/90984.

17. Bruce C.R., Mertz V.A., Heigenhauser G.J.F., Dyck D.J. The stimulatory effect of globular adiponectin on insulin-stimulated glucose uptake and fatty acid oxidation is impaired in skeletal muscle from obese subjects. Diabetes. 2005;54:3154-3160. doi: 10.2337/diabetes.54.11.3154.

18. Tanyanskiy D.A., Shavva V.S., Dizhe E.B., Oleinikova G.N., Lizunov A.V., Nekrasova E.V., Mogilenko D.A., Larionova E.E., Orlov S.V., Denisenko A.D. Adiponectin Stimulates Apolipoprotein A-1 Gene Expression in HepG2 Cells via AMPK, PPARα, and LXRs Signaling Mechanisms. Biochemistry (Mosc). 2022;87(11):1252-1259. doi: 10.1134/S0006297922110049.

19. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., Haap M., Shirkavand F., Rahe S., Staiger H., Maerker E., Häring H., Stumvoll M. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. Diabetes. 2003;52(2):239-43. doi: 10.2337/diabetes.52.2.239.

20. Zhou L., Deepa S.S., Etzler J.C., Ryu J., Mao X., Fang Q., Liu D.D., Torres J.M., Jia W., Lechleiter J.D., Liu F., Dong L.Q. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. J Biol Chem. 2009;284(33):22426-22435. doi: 10.1074/jbc.M109.028357.

21. Mao X., Kikani C.K., Riojas R.A., Langlais P., Wang L., Ramos F.J., Fang Q., Christ-Roberts C.Y., Hong J.Y., Kim R.Y., Liu F., Dong L.Q. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. Nat Cell Biol. 2006;8(5):516-23. doi: 10.1038/ncb1404.

22. Yoon Y.S., Ryu D., Lee M.W., Hong S., Koo S.H. Adiponectin and thiazolidinedione targets CRTC2 to regulate hepatic gluconeogenesis. Exp Mol Med. 2009;41(8):577-583. https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.8.063

23. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(28):10308-13. doi: 10.1073/pnas.0403382101.

24. Matsuda K., Fujishima Y., Maeda N., Mori T., Hirata A., Sekimoto R., Tsushima Y., Masuda S., Yamaoka M., Inoue K., Nishizawa H., Kita S., Ranscht B., Funahashi T., Shimomura I. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. Endocrinology. 2015;156(3):934-46. doi: 10.1210/en.2014-1618.

25. Wang Y., Zheng A., Yan Y., Song F., Kong Q., Qin S., Zhang D. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. Atherosclerosis. 2014;235(2):392-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910.

26. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Metabolism. 2014;63(9):1157-66. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.001.

27. Okamoto Y., Kihara S., Ouchi N., Nishida M., Arita Y., Kumada M., Ohashi K., Sakai N., Shimomura I., Kobayashi H., Terasaka N., Inaba T., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002;106(22):2767-70. doi: 10.1161/01.cir.0000042707.50032.19.

28. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Imai Y., Shimozawa N., Hioki K., Uchida S., Ito Y., Takakuwa K., Matsui J., Takata M., Eto K., Terauchi Y., Komeda K., Tsunoda M., Murakami K., Ohnishi Y., Naitoh T., Yamamura K., Ueyama Y., Froguel P., Kimura S., Nagai R., Kadowaki T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. J Biol Chem. 2003;278(4):2461-8. doi: 10.1074/jbc.M209033200.

29. van Stijn C.M., Kim J., Barish G.D., Tietge U.J., Tangirala R.K. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. PLoS One. 2014;9(1):e86404. doi: 10.1371/journal.pone.0086404.

30. Li L., Cai X.J., Feng M., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Effect of adiponectin overexpression on stability of preexisting plaques by inducing prolyl-4-hydroxylase expression. Circ J. 2010;74(3):552-9. doi: 10.1253/circj.cj-09-0304.

31. Okamoto Y., Folco E.J., Minami M., Wara A.K., Feinberg M.W., Sukhova G.K., Colvin R.A., Kihara S., Funahashi T., Luster A.D., Libby P. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. Circ Res. 2008;102(2):218-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164988.

32. Nawrocki A.R., Hofmann S.M., Teupser D., Basford J.E., Durand J.L., Jelicks L.A., Woo C.W., Kuriakose G., Factor S.M., Tanowitz H.B., Hui D.Y., Tabas I., Scherer P.E. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(6):1159-65. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.195826.

33. Li C.J., Sun H.W., Zhu F.L., Chen L., Rong Y.Y., Zhang Y., Zhang M. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. J Endocrinol. 2007;193(1):137-45. doi: 10.1677/JOE-06-0173.

34. Cai X., Li X., Li L., Huang X.Z., Liu Y.S., Chen L., Zhang K., Wang L., Li X., Song J., Li S., Zhang Y., Zhang M. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE-/- mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. Mol Med Rep. 2015;11(3):1715-21. doi: 10.3892/mmr.2014.2947.

35. Gasbarrino K., Zheng H., Hafiane A., Veinot J.P., Lai C., Daskalopoulou S.S. Decreased Adiponectin-Mediated Signaling Through the AdipoR2 Pathway Is Associated With Carotid Plaque Instability. Stroke. 2017;48(4):915-924. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015145.

36. Tanyanskiy D.A., Pigarevskii P.V., Maltseva S.V., Denisenko A.D. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta. ARYA Atheroscler. 2019;15(4): 179-84. doi: 10.22122/arya.v15i4.1873.

37. Tanyanskiy D.A., Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Malashicheva A.B., Docshin P.M., Uspensky V.E., Lizunov A.V., Orlov S.V., Maltseva O.N., Ageeva E.V., Denisenko A.D. Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta. Arkhiv Patologii. 2022;84(6):16-22. doi: 10.17116/patol20228406116. (In Russian).

38. Kostopoulos C.G., Spiroglou S.G., Varakis J.N., Apostolakis E., Papadaki H.H. Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? Cardiovasc Pathol. 2014;23(3):131-8. doi: 10.1016/j.carpath.2014.02.003.

39. Xu S.Q., Mahadev K., Wu X., Fuchsel L., Donnelly S., Scalia R.G., Goldstein B.J. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(5):899-905. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.163634.

40. Tanyanskiy D.A., Maltseva O.N., Trulioff A.S., Saginbaev U.R., Evstigneeva P.E., Voronkina I.V., Smagina L.V., Ivanova A.A., Dmitrieva A.A., Ageeva E.V., Sall T.S., Denisenko A.D. The influence of adiponectin on transport of low-density lipoproteins through human endothelial cells monolayer in vitro. Bull Exp Biol Med. 2023;176(8): 192-197. doi: 10.47056/0365-9615-2023-176-8-192-197. (In Russian)

41. Hattori Y., Hattori S., Kasai K. Globular adiponectin activates nuclear factor-kappaB in vascular endothelial cells, which in turn induces expression of proinflammatory and adhesion molecule genes. Diabetes Care. 2006;29(1):139-41. doi: 10.2337/diacare.29.1.139.

42. Addabbo F. Nacci C., De Benedictis L., Leo V., Tarquinio M., Quon M.J., Montagnani M. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF-κB/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(6):E1143-54. doi: 10.1152/ajpendo.00208.2011.

43. Lee Y.A., Ji H.I., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Chul Yoo M., Kim K.S. The role of adiponectin in the production of IL-6,

IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. Exp Mol Med. 2014;46(1):e72. doi: 10.1038/emm.2013.141.

44. Wang Y., Wang X., Lau W.B., Yuan Y., Booth D., Li J.J., Scalia R., Preston K., Gao E., Koch W., Ma X.L. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor-α-induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. Circ Res. 2014;114(5):792-805. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439.

45. Bråkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R., Kihara S., Matsuzawa Y., Zhivotovsky B., Funahashi T., Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(8):2476-81. doi: 10.1073/pnas.0308671100.

46. Mahadev K., Wu X., Donnelly S., Ouedraogo R., Eckhart A.D., Goldstein B.J. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. Cardiovasc Res. 2008;78(2):376-84. doi: 10.1093/cvr/cvn034.

47. Ouchi N., Kobayashi H., Kihara S., Kumada M., Sato K., Inoue T., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(2):1304-9. doi: 10.1074/jbc.M310389200.

48. Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sato K., Funahashi T., Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. J Biol Chem. 2004;279(27):28670-4. doi: 10.1074/jbc.M402558200.

49. Alvarez G., Visitación Bartolomé M., Miana M., Jurado-López R., Martín R., Zuluaga P., Martinez-Martinez E., Nieto M.L., Alvarez-Sala L.A., Millán J., Lahera V., Cachofeiro V. The effects of adiponectin and leptin on human endothelial cell proliferation: a live-cell study. J Vasc Res. 2012;49(2):111-22. doi: 10.1159/000332332.

50. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeva H.S. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. J Vasc Res. 2012;49(6):534-43. doi: 10.1159/000338279.

51. Tian L., Luo N., Zhu X., Chung B.H., Garvey W.T., Fu Y. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 signaling axis suppresses human foam cell formation: differential ability of AdipoR1 and AdipoR2 to regulate inflammatory cytokine responses. Atherosclerosis. 2012;221(1):66-75. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014.

52. Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M., Oku H., Sandoval J.C., Inagaki M., Nakatani K., Nakaoka H., Kawase R., Yuasa-Kawase M., Masuda D., Ohama T., Maeda N., Nakagawa-Toyama Y., Ishigami M., Nishida M., Kihara S., Shimomura I., Yamashita S. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. Biochem Biophys Res Commun. 2008;375(3):390-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.009.

53. Haugen F., Drevon C.A. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. Endocrinology. 2007;148(11):5478-86. doi: 10.1210/en.2007-0370.

54. Kyriazi E., Tsiotra P.C., Boutati E., Ikonomidis I., Fountoulaki K., Maratou E., Lekakis J., Dimitriadis G., Kremastinos D.T., Raptis S.A. Effects of adiponectin in TNF-α, IL-6, and IL-10 cytokine production from coronary artery disease macrophages. Horm Metab Res. 2011;43(8):537-44. doi: 10.1055/s-0031-1277227.

55. Folco E.J., Rocha V.Z., López-Ilasaca M., Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. J Biol Chem. 2009;284(38):25569-75. doi: 10.1074/jbc.M109.019786.

56. Lovren F., Pan Y., Quan A., Szmitko P.E., Singh K.K., Shukla P.C., Gupta M., Chan L., Al-Omran M., Teoh H., Verma S. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;299(3):H656-63. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2010.

57. Mandal P., Pratt B.T., Barnes M., McMullen M.R., Nagy L.E. Molecular mechanism for adiponectin-dependent M2 macrophage polarization: link between the metabolic and innate immune activity of full-length adiponectin. J Biol Chem. 2011;286(15):13460-9. doi: 10.1074/jbc.M110.204644.

58. Bi Y., Chen J., Hu F., Liu J., Li M., Zhao L. M2 Macrophages as a Potential Target for Antiatherosclerosis Treatment. Neural Plast. 2019;2019:6724903. doi: 10.1155/2019/6724903.

59. Kumada M., Kihara S., Ouchi N., Kobayashi H., Okamoto Y., Ohashi K., Maeda K., Nagaretani H., Kishida K., Maeda N., Nagasawa A., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. Circulation. 2004;109(17):2046-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED.

60. Summer R., Little F.F., Ouchi N., Takemura Y., Aprahamian T., Dwyer D., Fitzsimmons K., Suki B., Parameswaran H., Fine A., Walsh K. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2008;294(6):L1035-42. doi: 10.1152/ajplung.00397.2007.

61. Matsuda M., Shimomura I., Sata M., Arita Y., Nishida M., Maeda N., Kumada M., Okamoto Y., Nagaretani H., Nishizawa H., Kishida K., Komuro R., Ouchi N., Kihara S., Nagai R., Funahashi T., Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J Biol Chem. 2002;277(40):37487-91. doi: 10.1074/jbc.M206083200.

62. Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K., Orino S., Yamaguchi K., Kawazoe K., Hamano S., Tsuchiya K., Tomita S., Tamaki T. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. Hypertens Res. 2009;32(3):188-93. doi: 10.1038/hr.2008.19.

63. Zhang W., Shu C., Li Q., Li M., Li X. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. Mol Med Rep. 2015;12(3):4703-4707. doi: 10.3892/mmr.2015.3899.

64. Ding M., Xie Y., Wagner R.J., Jin Y., Carrao A.C., Liu L.S., Guzman A.K., Powell R.J., Hwa J., Rzucidlo E.M., Martin K.A. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(6):1403-10. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.216804.

65. Tanabe H., Fujii Y., Okada-Iwabu M., Iwabu M., Nakamura Y., Hosaka T., Motoyama K., Ikeda M., Wakiyama M., Terada T., Ohsawa N., Hato M., Ogasawara S., Hino T., Murata T., Iwata S., Hirata K., Kawano Y., Yamamoto M., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Yamauchi T., Kadowaki T., Yokoyama S. Crystal structures of the human adiponectin receptors. Nature. 2015;520(7547):312-316. doi: 10.1038/nature14301

66. Otvos L. Jr, Haspinger E., La Russa F., Maspero F., Graziano P., Kovalszky I., Lovas S., Nama K., Hoffmann R., Knappe D., Cassone M., Wade J., Surmacz E. Design and development of a peptide-based adiponectin receptor agonist for cancer treatment. BMC Biotechnol. 2011;11:90. doi: 10.1186/1472-6750-11-90.

67. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S., Marette A., Sweeney G. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2022;322(2):C151-C163. doi: 10.1152/ajpcell.00603.2020.

68. Sun L., Yang X., Li Q., Zeng P., Liu Y., Liu L., Chen Y., Yu M., Ma C., Li X., Li Y., Zhang R., Zhu Y., Miao Q.R., Han J., Duan Y. Activation of Adiponectin Receptor Regulates Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression and Inhibits Lesions in ApoE-Deficient Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(7):1290-1300. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309630.

69. Xu H., Zhao Q., Song N., Yan Z., Lin R., Wu S., Jiang L., Hong S., Xie J., Zhou H., Wang R., Jiang X. AdipoR1/AdipoR2 dual agonist recovers nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis via endoplasmic reticulum-mitochondria axis. Nat Commun. 2020;11(1):5807. doi: 10.1038/s41467-020-19668-y.

70. Lee I.K., Kim G., Kim D.H., Kim B.B. PEG-BHD1028 Peptide Regulates Insulin Resistance and Fatty Acid β-Oxidation, and Mitochondrial Biogenesis by Binding to Two Heterogeneous Binding Sites of Adiponectin Receptors, AdipoR1 and AdipoR2. Int J Mol Sci. 2021;22(2):884. doi: 10.3390/ijms22020884.

71. Okada-Iwabu M., Yamauchi T., Iwabu M., Honma T., Hamagami K., Matsuda K., Yamaguchi M., Tanabe H., Kimura-Someya T., Shirouzu M., Ogata H., Tokuyama K., Ueki K., Nagano T., Tanaka A., Yokoyama S., Kadowaki T. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. Nature.

2013;503(7477):493-9. doi: 10.1038/nature12656.

72. Iwabu M., Okada-Iwabu M., Tanabe H., Ohuchi N., Miyata K., Kobori T., Odawara S., Kadowaki Y., Yokoyama S., Yamauchi T., Kadowaki T. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. Commun Biol. 2021;4(1):45. doi: 10.1038/s42003-020-01579-9.

73. Zhang Y., Zhao J., Li R., Lau W.B., Yuan Y.X., Liang B., Li R., Gao E.H., Koch W.J., Ma X.L., Wang Y.J. AdipoRon, the first orally active adiponectin receptor activator, attenuates postischemic myocardial apoptosis through both AMPK-mediated and AMPK-independent signalings. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;309(3):E275-82. doi: 10.1152/ajpendo.00577.2014.

74. Clain J., Couret D., Planesse C., Krejbich-Trotot P., Meilhac O., Lefebvre d'Hellencourt C., Viranaicken W., Diotel N. Distribution of Adiponectin Receptors in the Brain of Adult Mouse: Effect of a Single Dose of the Adiponectin Receptor Agonist, AdipoRON, on Ischemic Stroke. Brain Sciences. 2022;12(5):680. https://doi.org/10.3390/brainsci12050680

75. Herder C., Peltonen M., Svensson P.A., Carstensen M., Jacobson P., Roden M., Sjöström L., Carlsson L. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. Diabetes Care. 2014;37(5):1401-9. doi: 10.2337/dc13-1362.

76. Ohashi T., Shibata R., Morimoto T., Kanashiro M., Ishii H., Ichimiya S., Hiro T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., Ozaki Y., Kimura T., Daida H., Murohara T., Matsuzaki M. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. Atherosclerosis. 2010;212(1):237-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005.s

77. Gastaldelli A., Sabatini S., Carli F., Gaggini M., Bril F., Belfort-DeAguiar R., Positano V., Barb D., Kadiyala S., Harrison S., Cusi K. PPAR-γ-induced changes in visceral fat and adiponectin levels are associated with improvement of steatohepatitis in patients with NASH. Liver Int. 2021;41(11):2659-2670. doi: 10.1111/liv.15005.

78. Nezu U., Tsunoda S., Yoshimura H., Kuwabara T., Tomura S., Seki Y., Kaneshiro M., Kamiyama H., Harada Y., Shigematsu E., Aoki K., Yamakawa T., Ohshige K., Natsumeda Y., Terauchi Y. Pravastatin potentiates increases in serum adiponectin concentration in dyslipidemic patients receiving thiazolidinedione: the DOLPHIN study. J Atheroscler Thromb. 2010;17(10):1063-9. doi: 10.5551/jat.5033.

79. Li M., Xu A., Lam K.S., Cheung B.M., Tse H.F. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. Postgrad Med. 2011;123(6):66-71. doi: 10.3810/pgm.2011.11.2496.

80. Jin H., Liu Y., Schweikert B., Hahman H., Wang L., Imhof A., Muche R., König W., Steinacker J.M. Serial Changes in Exercise Capacity, NT-proBNP, and Adiponectin in Patients with Acute Coronary Syndrome before and after Phase II Rehabilitation as well as at the 12-Month Follow-Up. Cardiol Res Pract. 2022;2022:6538296. doi: 10.1155/2022/6538296.

81. Firova E.M., Tanyanskiy D.A. Plasma adiponectin as a predictor of the effectiveness of coronary heart disease therapy in patients with metabolic syndrome. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2023;21(2):179-189. doi: 10.17816/RCF321745 (In Russian)

82. Ishida M., Shimabukuro M., Yagi S., Nishimoto S., Kozuka C., Fukuda D., Soeki T., Masuzaki H., Tsutsui M., Sata M. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. PLoS One. 2014;9(11):e111537. doi: 10.1371/journal.pone.0111537.

Для цитирования: *Танянский Д.А. Роль адипонектина в атерогенезе: фундаментальные аспекты и перспективы трансляции в клиническую практику. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 179-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195*

To cite: *Tanyanskiy D.A. Role of adiponectin in atherogenesis: fundamental aspects and perspectives in translation into clinical practice. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 179-195. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-179-195*

УДК 616.12-089-77
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210

ONLINE

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ – ПОЛУВЕКОВАЯ ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Ю.А. Кудрявцева, Е.А. Овчаренко, К.Ю. Клышников, Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, А.В. Понасенко, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Хирургическая коррекция пороков развития сердечно-сосудистой системы неразрывно связана с применением протезов. Разработка и клиническая апробация биологических протезов на протяжении более 50 лет велась под руководством академика РАН Леонида Семеновича Барбараша в Кузбасском кардиологическом центре. Уникальность разработок обусловлена применением нового консерванта биоткани – диглицидилового эфира этиленгликоля, а также комплексным подходом, включающим разработку и производство изделий, изучение отдаленных результатов имплантации, причин дисфункции протезов и генетических аспектов применения биопротезов у пациентов.

Резюме

В настоящей статье освещены основные итоги разработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, выполняемых под руководством академика РАН Л.С. Барбараша начиная с 80-х гг. прошлого столетия. За этот период были созданы и внедрены в серийное производство биопротезы клапана сердца различных конструкций и технологий консервации, протезы артерий и заплаты. В работе представлены результаты разработки сосудистых биодеградируемых протезов нового поколения, которые способны стимулировать эндотелизацию и полноценное ремоделирование протеза после его имплантации в сосудистое русло. Проведен ряд генетических исследований, посвященных оценке влияния полиморфизма генов различных патогенетических путей, вовлеченных в патологическую кальцификацию нативных клапанов сердца, а также их протезов.

Ключевые слова Биопротезы клапана сердца • Пороки сердца • Консервация биологических тканей • Сосудистые графты • Генетические исследования

Поступила в редакцию: *12.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *01.11.2023;* ***принята к печати:*** *27.11.2023*

BIOLOGICAL PROSTHESES FOR CARDIOVASCULAR SURGERY – A HALF-CENTURY HISTORY AND DEVELOPMENT PROSPECTS

Yu.A. Kudryavtseva, E.A. Ovcharenko, K.Yu. Klyshnikov, L.V. Antonova, E.A. Senokosova, A.V. Ponasenko, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

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

Highlights

• Surgical correction of cardiovascular deformities is inextricably linked with the use of prostheses. The development and clinical testing of biological prostheses has been conducted under the guidance of the Member of Russian Academy of Sciences Leonid Barbarash at the Kuzbass Cardiology Center for more than 50 years. The uniqueness of the developed products lies in the use of a new biological tissue preservative – ethylene glycol diglycidyl ether, and an integrated approach involving the development and manufacture of products, study of long-term replacement outcome, causes of prosthetic dysfunction and genetic aspects of the use of bioprostheses in patients.

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация 650002*

Corresponding author: *Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Abstract

This article highlights the main achievements in the development of biological prostheses for cardiovascular surgery under the leadership of the Member of Russian Academy of Sciences L.S. Barbarash since the 1980s. Throughout this period, Leonid Barbarash and his team have developed and mass-produced various designs of bioprosthetic heart valves and tissue preservation methods, arterial grafts, and patches. The article presents the results of developing next-generation vascular biodegradable grafts capable of complete remodeling and stimulating endothelialization after the implantation into the vascular bed. Moreover, we conducted a series of genetic studies evaluating the significance of gene polymorphisms of various pathogenetic pathways involved in the pathological calcification of native heart valves and their prostheses.

Keywords Bioprosthetic heart valve • Heart defects • Preservation of biological tissues • Vascular grafts • Genetic research

Received: *12.10.2023;* ***received in revised form:*** *01.11.2023;* ***accepted:*** *27.11.2023*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИЭ – инфекционный эндокардит
МНО – международное нормализованное отношение
ОШ – отношение шансов
РБС – ревматическая болезнь сердца

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Ежегодно увеличивается количество пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца, а также с сосудистой патологией. Хирургическая коррекция пораженных элементов сердечно-сосудистой системы неразрывно связана с применением протезов клапана сердца и артерий. Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний – ведущий центр, в котором на протяжении более полувека ведутся разработки протезов для сердечно-сосудистой хирурги, проводится их клиническая апробация, оцениваются отдаленные результаты имплантации пациентам, а также изучаются проблемы биопротезирования на генетическом уровне.

Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии

Эволюция биологических протезов клапанов сердца прошла более чем полувековой путь. Когда первые попытки протезирования клапанов гетеротрансплантатами аортального комплекса свиньи, выполненные в 1965–1967 гг. командой хирургов под руководством А. Карпентье, показали неудовлетворительные результаты, был начат поиск способов защиты биоматериала от разрушения в организме реципиента [1]. Создание полноценных клапанных биопротезов стало возможным благодаря предложенному А. Карпантье методу консервации биологических тканей глутаровым альдегидом [2]. Данная категория протезов лишена недостатков механических протезов, таких как тромбоэмболические осложнения, пожизненный прием антикоагулянтов, протезные эндокардиты и острые дисфункции. Помимо этого, биопротезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, обладают высокой тромборезистентностью, а постепенное развитие дисфункции дает возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке [3–5].

На пороге 1970-х гг. в рамках программы Государственного комитета СССР по науке и технике были начаты разработки отечественных моделей биопротезов клапанов сердца. Лидерами в этом направлении стали три крупных центра сердечно-сосудистой хирургии: Институт сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР (ныне Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева), Всесоюзный научный центр хирургии АМН СССР (ныне Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского) и кардиохирургическое отделение Кемеровской областной клинической больницы № 1 (ныне Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ КПССЗ). До 1990-х гг. отечественные разработки шли параллельно мировым, причем методы консервации биоматериала были основаны на применении растворов глутарового альдегида [3, 4].

В 1978 г. на базе кардиохирургического отделения Кемеровской областной клинической больницы № 1 Леонид Семенович Барбараш выполнил пер-

вую успешную имплантацию глутаробработанного ксеноаортального биопротеза, смоделированного по методу Ионеску на жестком титановом каркасе. Долговечность этого имплантата составила 20 лет. Благодаря успешным результатам имплантаций в 1982 г. в Кемерове под руководством Л.С. Барбараша была создана лаборатория по производству биопротезов, первой разработкой которой стали клапаны «Биопакс-1». Последние имплантировали пациентам вплоть до 1991 г.

Глутаровый альдегид, как консервант, обладает прекрасными качествами: сохраняет прочность и эластичность ткани, блокирует активные антигенные составляющие, предупреждая иммунные реакции, предохраняет коллаген от денатурации. Кроме того, он гарантирует стерильность и длительное хранение в консервирующем растворе, что позволило создать целое поколение протезов клапанов сердца [3]. Тем не менее биологической ткани, консервированной глутаровым альдегидом, присущ один серьезный недостаток – кальцификация биопротезов после имплантации пациентам [6]. В связи с этим многие исследователи начали поиск альтернативных химических соединений для консервации биопротезов. В 1989 г. японские ученые предложили использовать консерванты класса эпоксисоединений [7].

После сообщения о возможности применения эпоксиконсервантов для обработки сосудистых биопротезов многие исследователи тестировали различные соединения этого класса в качестве консервантов биопротезов клапанов сердца. Начиная с 1989 г. и на протяжении 1990-х гг. большое количество работ было посвящено изучению свойств эпоксиобработанного биоматериала в зависимости от использованного эпоксиконсерванта (моно-, би- и полиэпоксиды) и режимов обработки (pH, температура и концентрация раствора) [4, 8]. Показано, что консервация биоматериала эпоксисоединениями, помимо обеспечения высокой плотности сшивки коллагена, снижает иммуногенность, улучшает упруго-деформативные свойства биоматериала и позволяет решить основную проблему – придает биоткани резистентность к кальцификации [3, 9]. Для повышения гемосовместимости биоматериала было предложено дополнять консервацию последующей иммобилизацией гепарина [9]. В некоторых работах доказано, что модификация гепарином также позволяет эффективно снижать кальцификацию биоткани [3, 10].



Разработка собственных моделей биопротезов. Л.С. Барбараш и А.С. Козлов обсуждают дизайн биопротеза
Development of proprietary bioprosthesis models. L.S. Barbarash and A.S. Kozlov are discussing the design of bioprosthesis

В 1991 г. кемеровскими учеными под руководством Л.С. Барбараша разработан оригинальный способ консервации биологических тканей, основанный на обработке диглицидиловым эфиром этиленгликоля [3, 10]. Консервация биоматериала указанным соединением продемонстрировала весомые преимущества в сравнении с обработкой глутаровым альдегидом, состоящие в значительном снижении кальцификации клапанов и улучшении биомеханических свойств створчатого аппарата. Данная технология открыла путь для разработки уникального типа биопротезов, консервированных эпоксисоединениями. В настоящее время такие протезы производят только в Российской Федерации, они являются визитной карточкой Кемерова и Кузбасса в целом.

Так, за период с 1991 г. разработана линейка биопротезов для сердечно-сосудистой хирургии: биопротезы клапана сердца – каркасные и бескаркасные, клапаносодержащие кондуиты, заплаты для сосудистой и интракардиальной пластики, протезы артерий.

Биопротезы клапана сердца, монтированные на опорном каркасе

«КемКор»

Исторически первым эпоксиобработанным биопротезом клапана сердца, разработанным в НИИ КПССЗ, стал протез «КемКор» (1991 г.). Эта модель представляет собой ксеноаортальный биопротез на основе полужесткого асимметричного полипропиленового каркаса, обшитого синтетической тканью (рис. 1). «КемКор» был предназначен для имплантации в атриовентрикулярные позиции и применялся в клинике долгие 15 лет – с 1991 по 2006 г. Основная идея использования ксеноаортальных комплексов свиньи как основы створчатого аппарата рассматриваемой модели состояла в имитации анатомии и функции человеческого клапана с целью приближения гемодинамических характеристик биопротеза к таковым естественных клапанов.

По результатам клинических исследований реципиентов «КемКор» (средний возраст 47 лет) отмечена статистически значимая тенденция снижения летальности с 16% в 1995 г. до 2% к 2007 г.

В отдаленном периоде актуарный показатель выживаемости в общей группе составил 54% к 24-му году наблюдения, показатель реопераций и отсутствия дисфункций не имел существенных различий и составил 45% [11, 12].

«ПериКор»

В 2001 г. на смену биопротезу «КемКор» пришла переработанная модель «ПериКор» (рис. 2). Устройство клапана соответствовало современному дизайну зарубежных протезов второго поколения (например, Hancock II, Medtronic Inc, США): створчатый аппарат был смоделирован из элементов нескольких свиных аортальных комплексов, также в составе биопротеза полностью отсутствовала синтетическая ткань. Всего, за период с 2001 по 2009 г. с применением протеза «ПериКор» только в Кемерове было оперировано 130 пациентов (средний возраст 54 года). Госпитальная летальность при первичном вмешательстве не превысила 1,5%. Актуарный показатель выживаемости к 17-му году наблюдения составил 59%, а отсутствия реопераций – 48%. При этом госпитальная летальность при повторных вмешательствах достигала 10% с достоверным снижением показателя после 2010 г. [11, 12].

«ЮниЛайн»

Кардинально новое поколение биопротезов клапанов сердца кемеровского производства разработано в 2008 г. Ознаменовав начало эры отечественных ксеноперикардиальных протезов, в клиническую практику поступила модель «ЮниЛайн». Более технологичные и устойчивые к кальцификации биопротезы на основе перикардиального лоскута получили значительно большее распространение и продемонстрировали лучшие клинические результаты. Конструктивно протез «ЮниЛайн» представляет собой композитный каркас из полипропилена и проволочного контура из никелида титана, обеспечивающих высокую подвижность стоек биопротеза, что позволяет демпфировать гидродинамические удары (рис. 3).

Дизайн этого протеза полностью соответствует концепции зарубежных биопротезов третьего поколения (например, Perimount, Edwards Lifesciences, США) и наследует идею использования ксеноперикардиального лоскута.

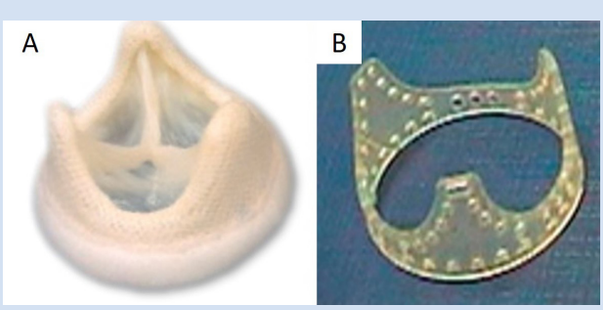


Рисунок 1. Конструктивные особенности ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца: *А* – биопротез «КемКор»; *В* – опорный каркас

Примечание: *рис. 1, 3, 4, 5 используются в главе Барбараш О.Л., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю, Костюнин А.Е., Барбараш Л.С. Биопротезы клапанов сердца: путь длиною в 40 лет. В кн.: Стародубов В.И., Береговых В.В., Решетов И.В., Голухова Е.З. (ред.). Болезни сердца. По материалам Общего собрания Отделения медицинских наук РАН, 22 мая 2023 года. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2023.*

Figure 1. Design features of xenoaortic bioprosthetic heart valves: *A* – "KemKor" bioprosthesis; *B* – supporting frame

Note: *figures 1, 3, 4, 5 are used in the article by Barbarash O.L., Ovcharenko E.A., Kalashnikov K.Yu., Kostunin A.E., Barbarash L.S. Bioprostheses of heart valves: a 40-year path. In: Starodubov V.I., Beregovykh V.V., Reshetov I.V., Golukhova E.Z. (Eds.) Heart diseases. Based on the materials of the General Meeting of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, May 22, 2023. Moscow: A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery Publ., 2023.*



Рисунок 2. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «ПериКор»

Figure 2. "Pericor" xenoaortic bioprosthetic heart valve

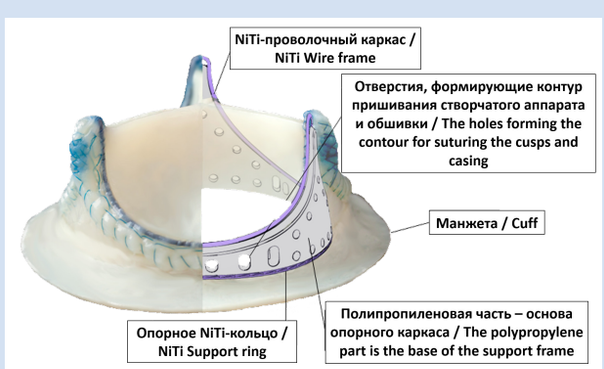
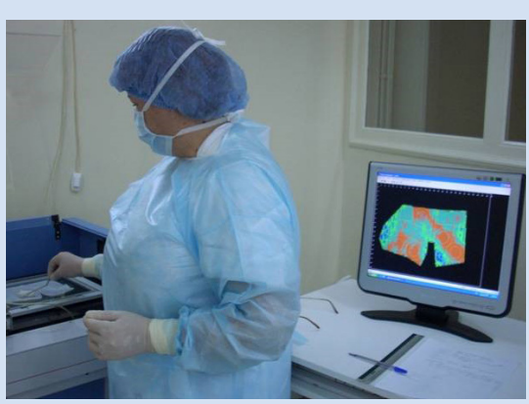


Рисунок 3. Конструктивные особенности биопротеза клапана сердца «ЮниЛайн» (атриовентрикулярная) версия

Figure 3. Design features of the "UniLine" bioprosthetic heart valve (atrioventricular version)



Установка для лазерного раскроя ксеноперикарда

Laser cutting system for cutting xenopericardium

карда как материала створок. Впервые была разработана и применена технология лазерного раскроя ксеноперикарда в сочетании с автоматизированным методом картирования по толщине, что позволило добиться однородности биоматериала [13, 14].

В 2011 г. создана модификация биопротеза «ЮниЛайн», предназначенная для аортальной позиции. Дизайн биопротеза был существенно переработан с учетом анатомии и биомеханики корня аорты: для улучшения гидродинамических показателей увеличена высота стоек, изменен метод отливки каркаса с прямым наклоном стоек, также адаптирован дизайн приточной части и манжеты для возможности интра- и супрааннулярной имплантации.

В сравнении с современными зарубежными моделями заменителей клапанов сердца протез «ЮниЛайн» показал сопоставимые результаты по выживаемости и отсутствию дисфункций. Среди причин госпитальной летальности не отмечено ни одного протезобусловленного события. Показатели выживаемости и отсутствия реопераций при изолированной коррекции порока митрального клапана к 10-му году составили 59 и 79% соответственно. При изолированной коррекции порка аортального клапана данные показатели к 8-му году наблюдения достигали 89 и 96%.

Опыт применения протеза «ЮниЛайн» при замене трикуспидального клапана преимущественно у пациентов с инфекционным эндокардитом показал отсутствие летальных исходов на госпитальном этапе и выживаемость почти 77% к 8-му году наблюдения. Актуарный показатель отсутствия повторных вмешательств составил 90%. В мультицентровых исследованиях применения биопротезов «ЮниЛайн» при пороке митрального и аортального клапанов, проведенных НИИ КПССЗ совместно с кардиохирургическими центрами Новосибирска, Екатеринбурга и Белгорода, также продемонстрированы высокие показатели выживаемости и свободы от реопераций: при хирургической коррекции изолированного порока митрального клапана госпитальная летальность составила к 8-му году наблюдения 6%, актуарный показатель выживаемости – 96%. При изолированном пороке клапана аорты госпитальная летальность к 6-му году наблюдения достигала 3,5%, актуарный показатель выживаемости – 96%.

Анализ клинических результатов эпоксиобработанных биопротезов («КемКор», «ПериКор» и «ЮниЛайн») в сравнительном аспекте показал статистически значимые различия в пользу более совершенных моделей по актуарным показателям общей выживаемости, свободы от реопераций, свободы от дисфункций в шестилетнем периоде наблюдений, что в целом сопоставимо с аналогичными результатами зарубежных протезов.

«ТиАра»

Помимо «классических» каркасных биопротезов клапанов сердца в НИИ КПССЗ разработан уникальный полукаркасный протез – «ТиАра» [15] (рис. 4). Устройство выполнено из ксеноперикарда и имеет в основе тонкую проволоку из никелида титана, позволяющую имплантировать протез однорядным обвивным швом в супрааннулярную либо субкоронарную позицию. Проволочный контур обеспечивает подвижность стоек и снижает протяженность зоны высокого напряжения – предиктора дегенерации биоткани. Клинический опыт демонстрирует состоятельность полукаркасной конструкции для лечения аортального порока сердца у больных пожилого и старческого возраста.

В среднем в клиническую практику каждые четыре года внедряется новое медицинское изделие, разработанное в НИИ КПССЗ. Такая прикладная трансляция возможна благодаря тесному взаимо-



Производство биологических протезов клапанов сердца и сосудов (ЗАО «НеоКор»)
Production of biological heart valve prostheses and blood vessels (CJSC NeoCor)



Рисунок 4. Конструкция биопротеза клапана аорты «ТиАра»
Figure 4. The design of the “TiAra” bioprosthetic aortic valve

действию с производственной площадкой ЗАО «НеоКор», на базе которой и производят данные биопротезы.

ЗАО «НеоКор» образовано как самостоятельная организация в 2001 г. на базе лаборатории биопротезирования при Кемеровском кардиологическом диспансере. В 2003 г. в ЗАО «НеоКор» создана, внедрена и сертифицирована система менеджмента качества в соответствии с требованиями международного стандарта ISO 9001-2008. В 2018 г. получен сертификат СМК на соответствие требованиям стандарта ГОСТ Р ИСО 13485:2017 «Изделия медицинские. Система менеджмента качества. Требования для урегулирования». В настоящее время компания сотрудничает более чем с 70 контрагентами, включая организации стран ближнего и дальнего зарубежья. Всего за период с 1993 по 2018 г. реализовано более 60 тыс. единиц продукции.

Благодаря тесному взаимодействию научных, клинических и производственных подразделений возможна реализация концепции «замкнутого цикла», обеспечивающей синергический эффект накопления опыта и знаний в четырех основных областях, связанных с разработкой новых медицинских изделий: науки, инжиниринга, клиники и производства. Научные изыскания воплощаются в конкретные инженерные разработки и научно-технические решения с использованием передовых инструментов анализа: численного моделирования и цифрового проектирования. Полученные таким образом медицинские изделия затем выходят в производство и клинику, а их изучение с позиции клинической эффективности дает новые научные знания, которые конвертируются в новые прикладные разработки. Применение подхода «замкнутого цикла» позволило войти проектам НИИ КПССЗ в программу национального проекта «Наука»: Кемеровская область вошла в первую пятерку регионов, где в 2019 г. созданы научно-образовательные центры (НОЦ).

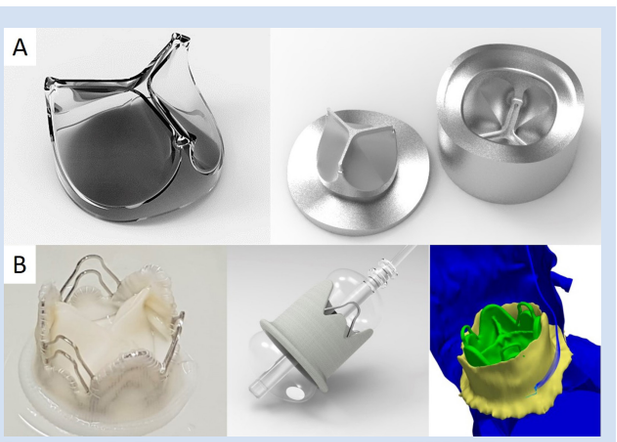


Рисунок 5. Перспективные проекты НИИ КПССЗ, призванные решить новые проблемы сердечно-сосудистой хирургии: *A* – проект по созданию долговечного биосовместимого полимерного протеза клапана сердца; *B* – система хирургического репротезирования клапанов сердца на основе баллонорасширяемого метода имплантации

Figure 5. Promising projects developed at the Research Institute and designed to solve new problems in cardiovascular surgery: *A* – Development of a durable and biocompatible polymeric prosthetic heart valve; *B* – A system for surgical implantation of balloon-expandable heart valves

Используемые сегодня в клинической практике медицинские изделия не могут всецело решить проблему кардиоваскулярного биопротезирования, поэтому в настоящее время в НИИ КПССЗ ведется разработка новых проектов. Мы полагаем, что создание полимерных протез клапанов сердца со створчатым аппаратом лепесткового типа может стать перспективным решением проблем биопротезирования за счет использования инновационных полимеров, обладающих высокой биосовместимостью и биостабильностью, адекватными механическими характеристиками (рис. 5). Несмотря на то что проект находится на стадии разработки, первичные результаты продемонстрировали перспективность подобного подхода.

Опираясь на данные о средней долговечности биопротезов, мы понимаем востребованность «открытых» хирургических реопераций дисфункциональных клапанов. С этой целью в НИИ КПССЗ разрабатывают систему хирургического бесшовного репротезирования по методу «протез-в-протез». Данная система позволяет добиться меньшего объема инвазивности реоперации благодаря использованию устройства для бесшовной имплантации, министернотомии, а также отсутствию необходимости иссечения ранее имплантированного каркаса (экономия времени и снижение травматизации фиброзного кольца). Проект находится на стадии подготовки к регистрации, проведенный хронический эксперимент на модели овцы при двухэтапной имплантации показал эффективность данного подхода. По результатам тестирования биопротез обеспечил гидродинамическую эффективность, сопоставимую с показателями ранее имплантированного медицинского устройства.

Изделия для сердечно-сосудистой хирургии на основе биодеградируемых полимеров

Продолжением темы биопротезирования является создание изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии с использованием подходов тканевой инженерии, включающих разработки по созданию биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра [16].

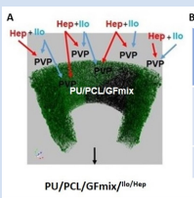
На сегодняшний день существуют различные подходы тканевой инженерии кровеносных сосудов, при этом все они направлены на создание функционального сосудистого имплантата, имеющего строение, схожее с организацией тканей нативной артерии, и демонстрирующего проходимость в отдаленный послеоперационный период [17–19].

В НИИ КПССЗ разработкой биодеградируемых

сосудистых протезов занимаются с 2011 г. Данным научным направлением многие годы руководил академик РАН Леонид Семенович Барбараш. Под его руководством пройден огромный путь – от концепции до проведения преклинических испытаний прототипов сосудистых протезов малого диаметра на крупной животной модели [19–21]. Выполнены два крупных гранта Российского научного фонда на сумму 78 млн рублей и завершающие преклинические испытания разработанных протезов на модели приматов.

Технология создания тканеинженерного сосудистого протеза диаметром 4 мм и менее основана на изготовлении функционально активного высокопористого каркаса протеза на основе биосовместимых синтетических и биодеградируемых полимеров и проангиогенных факторов, которые призваны стимулировать эндотелизацию и полноценное ремоделирование протеза после его имплантации в сосудистое русло. Наличие в составе полимерного каркаса термопластичного полиуретана (PU) и биодеградируемого поликапролактона (PCL) позволяет защитить протез от аневризмообразования и сохранить концепцию постепенной биорезорбции и ремоделирования сосудистого протеза в синхроне с формированием новообразованной сосудистой ткани на его основе (рис. 6, *A*). Инкорпорирование в состав протеза комплекса проангиогенных факторов (GFmix), в который вошли сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, основной фактор роста фибробластов bFGF и хемоаттрактантная молекула SDF-1a, обеспечивает мощный проангиогенный эффект (см. рис. 6, *A*). Создание дополнительного лекарственного покрытия на поверхности протеза, содержащего антиагрегант иломедин (Ilo) и антикоагулянт нефракционированный гепарин (Hep) (см. рис. 6, *A*), защищает высокопористый протез от раннего тромбоза, что способно увеличить в последующем процент проходимости тканеинженерных сосудистых протезов в долгосрочном периоде.

В итоге изготовление тканеинженерного сосудистого протеза PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ по указанной технологии максимально приблизило физико-механические характеристики протеза к свойствам артериальных сосудов человека (рис. 6, *B*).



B

Материал / Material \ Показатель / Indicator	Напряжение / Stress (mPa)	Относительное удлинение / Relative elongation (%)	Модуль Юнга / Young's module (mPa)
Внутренняя грудная артерия человека / Human internal thoracic artery	2,48 (1,36–3,25)	29,72 (23,51–39,62)	2,42 (1,87–3,19)
PU/PCL/Gfmix/Ilo/Hep	**3,45 (3,17; 4,03)***	**118,00 (111,10; 125,00)***	**4,88 (3,95; 5,80)***

Рисунок 6. Тканеинженерный сосудистый протез PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$: *A* – технологическая схема изготовления; *B* – физико-механические свойства
Примечание: ** $p < 0,05$ относительно внутренней грудной артерии.*

Figure 6. PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ tissue–engineered vascular graft: *A* – manufacturing flow chart; *B* – physical and mechanical properties
Note: ** $p < 0.05$ relative to the internal thoracic artery.*

Результатом заключительного этапа преклинических испытаний сосудистых протезов PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ на модели приматов явилось получение высокого процента проходимости сосудистых протезов. Так, спустя 6 мес. после имплантации сосудистых протезов (n = 6) в бедренные артерии 6 павианам мужского пола в возрасте от 10 до 17 лет констатирована проходимость протезов с полным сохранением артериального кровотока в их просвете в 83,3% случаев (5 из 6) (рис. 7).

Первые результаты морфологического анализа эксплантированных сосудистых протезов PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ подтвердили полноценность эндотелизации протезов на всем протяжении, формирование неоинтимы и отсутствие признаков хронического гранулематозного воспаления и кальцификации, что зачастую сопровождает процессы ремоделирования биодеградируемых конструкций в силу участия в этом процессе клеток моноцитарно-макрофагального звена (рис. 8).

Таким образом, на самой приближенной к человеку животной модели доказана долгосрочная эффективность и функциональная активность разработанных в НИИ КПССЗ сосудистых про-

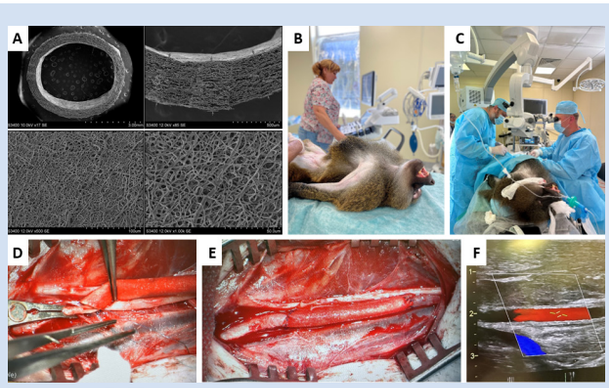


Рисунок 7. Преклинические испытания сосудистых протезов PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$: *A* – вид поперечного среза и структуры внутренней поверхности протеза, полученные методом сканирующей электронной микроскопии; *B* – оценка диаметра и протяженности бедренных артерий методом УЗИ с функцией допплера перед имплантацией протеза; *C* – имплантация сосудистого протеза диаметром 3,0 мм в бедренную артерию павиана; *D* – этап формирования анастомоза с бедренной артерией; *E* – вид имплантированного сосудистого протеза диаметром 3,0 мм; *F* – проходимость сосудистого протеза диаметром 3,0 мм спустя 6 мес. после имплантации

Figure 7. Preclinical tests of PU/PCL/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ vascular grafts: *A* – view of the cross section and structure of the inner surface of the prosthesis obtained by scanning electron microscopy; *B* – assessment of the diameter and extent of the femoral arteries by ultrasound with Doppler function before implantation of the prosthesis; *C* – implantation of a vascular graft with a 3.0 mm diameter into the femoral artery of a baboon; *D* – formation of anastomosis with femoral artery; *E* – view of implanted vascular grafts with a 3.0 mm diameter; *F* – patency of a vascular graft with a 3.0 diameter mm 6 months after implantation

тезов малого диаметра. Полученные результаты вселяют надежду, что скоро на рынке изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии появится инновационный сосудистый протез, пригодный для протезирования артериальных сосудов диаметром менее 4 мм.

Генетические исследования в хирургическом лечении пороков сердца

Развитие исследований в области генетики при протезировании в кардиохирургии началось в НИИ КПССЗ с фармакогенетики. Известно, что поддержание баланса свертывающей системы крови при протезировании клапанов сердца представляется ключевым при установке механических протезов, но и для биопротезирования проблема является актуальной. В настоящее время в большинстве стандартов реципиентам биопротезов рекомендовано поддержание международного нормализованного отношения (МНО) в пределах 2,0–3,0 в течение 3 мес. после операции с последующей отменой антикоагулянтной терапии при отсутствии фибрилляции предсердий и тяжелой декомпенсации кровообращения. В противном случае антикоагулянтная терапия должна быть продолжена. Для носителей современных дисковых и двустворчатых моделей механических протезов рекомендовано поддержание МНО на уровне 2,0–3,0, если клапан находится в аортальной позиции, и 2,5–3,5 – если это митральный протез. При этом в исследованиях, проводимых в НИИ КПССЗ [22, 23], установлено что в группе с биологическими протезами лишь у 23,5% пациентов уровень МНО находился в диапазоне от 1,0 до 1,5, а в группе пациентов с механическими протезами у 51,7% лиц с МНО – в терапевтическом интервале от 2,0 до 3,0, что позволило настаивать на введении такого же частого контроля за системой свертывания при использовании биологических протезов, как и при механических. В то же время рекомендованный для применения антикоагулянт варфарин является пролекарством и для его метаболизма необходимы изоферменты цитохрома CYP450. Наибольшее значение в вариабельности структуры изоферментов и биологическую активность ферментов вносит генетический полиморфизм *CYP2C9*. В ходе исследований показано, что у 37 (17,1%) обследованных фактическая терапевтическая доза отклоняется от рекомендованной больше, чем на 1 ед. дозирования [24]. Большая степень отклонения фактической дозы варфарина от рекомендованной наблюдалась у пациентов, что соотносилось с носительством предковых генотипов AA (100%) гена *CYP2C9*3* и GG (54,1%) гена *VKORC1*.

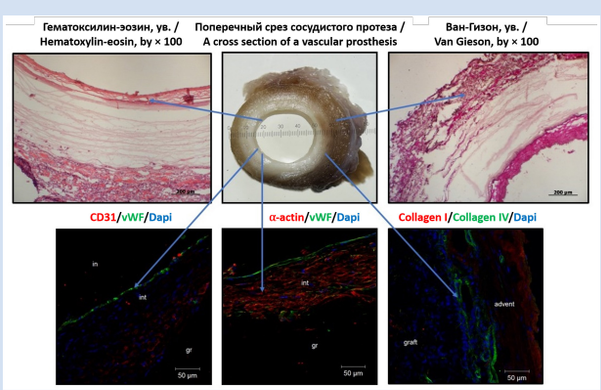


Рисунок 8. Результаты морфологического исследования эксплантированного сосудистого протеза PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep спустя 6 мес. имплантации в бедренную артерию павиана: гистологическое исследование – окраска гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону, ув. × 100; иммунофлуоресцентное исследование – окраска специфическими флуоресцентными антителами (**vWF** – фактор фон Виллебранда; **CD31** – зрелые эндотелиальные клетки; **α-actin** – α-актин гладкомышечных клеток; **collagen I** – коллаген I типа; **collagen IV** – коллаген IV типа; **Dapi** – ядра всех клеток), ув. × 100

Figure 8. The results of morphological examination of the PU/PCL/GFmix/Ilo/Hep vascular graft explanted 6 months after implantation into the femoral artery of a baboon: histological examination – staining with hematoxylin-eosin and Van Gieson, × 100; immunofluorescence examination – staining with specific fluorescent antibodies (von Willebrand **vWF** factor; **CD31** – mature endothelial cells; **α-actin** – α-actin of smooth muscle cells; **collagen I** – type I collagen; **collagen IV** – type IV collagen; **Dapi** – nuclei of all cells), × 100

На основании проведенных исследований разработаны программы предоперационного фармакокинетического тестирования, алгоритмы ведения пациентов, основанные на носительстве вариантных аллелей *CYP2C9*3* и *VKORC1*, которые широко применяются в клинической практике НИИ КПССЗ.

Комплексное изучение проблемы генетической предрасположенности к заболеваниям клапанного аппарата сердца, требующим протезирования, началось с изучения связи вариабельности генов врожденного иммунного ответа и заболеваний митрального клапана. Так, нами первыми выявлена статистически значимая связь вариабельности гена *TLR2* в полиморфном сайте rs3804099 с риском развития митральных пороков сердца [25], а полиморфизм в сайте rs1800796 IL6 ассоциирован с двукратным повышением вероятности этой патологии (отношение шансов (ОШ) 1,96, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,03–3,72, p = 0,046) [26].

Дальнейшее изучение заболеваний клапанного аппарата сердца велось одновременно в нескольких направлениях. С точки зрения определения групп риска и прогноза после биопротезирования биологическими клапанами сердца интерес представляет ревматическая болезнь сердца (РБС).

РБС – приобретенный порок сердца, являющийся следствием ревматической лихорадки, возникающей на фоне стрептококковой инфекции. Распространенность хронической ревматической болезни сердца не определена, так как критерии не стандартизированы и не во всех случаях прово-

дится патологоанатомическое исследование. При этом по оценкам, во всем мире насчитывается ≥ 33 млн пациентов с ревматической болезнью сердца, в результате чего ежегодно умирают около 300 тыс. человек. На начальном этапе РБС может возникать как осложнение острой ревматической лихорадки, однако после рецидивирующих эпизодов может переходить в хроническую форму, повреждая клапанные структуры сердца, но роль иммунного ответа и зависимость от носительства вариантных аллелей генов иммунного ответа изучена в мировой практике мало. Нашим коллективом установлена роль микросателлитных полиморфизмов *IL1Ra*3R/3R* и *IL-4*2R/2R*, положительно ассоциированных с риском формирования митрального стеноза при хронической ревматической болезни сердца у европеоидов Западной Сибири [27].

При сравнительном анализе частоты встречаемости генотипов аллельных вариантов по 8 полиморфным вариантам генов *TLR1, TLR2, TLR4* и *TLR6* у пациентов с РБС и популяционной выборкой не выявлено статистически значимых различий [28, 29]. Однако при стратификации всей изучаемой выборки по полу и возрасту определено несколько ассоциаций (рис. 9). Так, установлено, что, генотип C/C полиморфного варианта rs5743551 *TLR1* чаще встречался в подгруппе женщин с РБС (11, 6%), чем в контрольной группе (5,3%). Кроме того, для данного генотипа установлен рисковый эффект по рецессивной модели наследования (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,07–5,52, p = 0,029). Также стоит отметить, что у женщин старше 60 лет с риском развития РБС ассоциирован аллельный вариант rs5743611 *TLR1* по доминантной модели наследования.

В результате изучения уровня экспрессии генов [28], кодирующих цитокины, экспрессируемых в нативных клапанов сердца, пораженных в результате ревматической болезни, выделены три группы генов по характеру изменения их экспрессии (рис. 10): гены, экспрессия которых повышена в экспериментальной группе относительно контроля (*MIF*, *IL6* и *IL8*); гены, экспрессия которых понижена в эксперименте относительно контроля (*PAI1*, *IL1RA* и *CXCL1*); гены, экспрессия которых одинакова в обеих изученных группах (*ICAM1*, *CXCL12*, *CCL4*, *CCL5* и *IL16*).

Полученные данные о генетически детерминированных различиях в дальнейшем позволят выявить общие закономерности патогенеза РБС, что в конечном итоге приведет к установлению мишеней для дальнейшего терапевтического лечения стрептококковой инфекции и профилактики РБС.

Другой нозологической единицей, представляющей интерес для изучения с позиции повреждения как нативных клапанов сердца, так и их биологических протезов, является инфекционный эндокардит (ИЭ). ИЭ представляет собой воспаление эндотелия камер и клапанов сердца и зачастую имеет бактериальную этиологию. Триггерные рецепторы, экспрессируемые на миелоидных клетках (triggering receptors expressed on myeloid cells, TREMs) – ключевые эффекторы врожденного иммунитета, участвующие в распознавании инфекционных агентов, особенно бактерий. Сделано предположение о том, что наследственные межиндивидуальные различия структуры гена *TREM-1* могут влиять на риск возникновения ИЭ. Для подтверждения нашей гипотезы мы проанализировали распределение генотипов и аллелей полиморфизмов *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237) у больных ИЭ. После вычисления ОШ с 95% ДИ статистически значимой связи исследованных полиморфизмов и вероятности возникновения ИЭ не обнаружено [30]. Для выяснения роли наследственных межиндивидуальных разли-

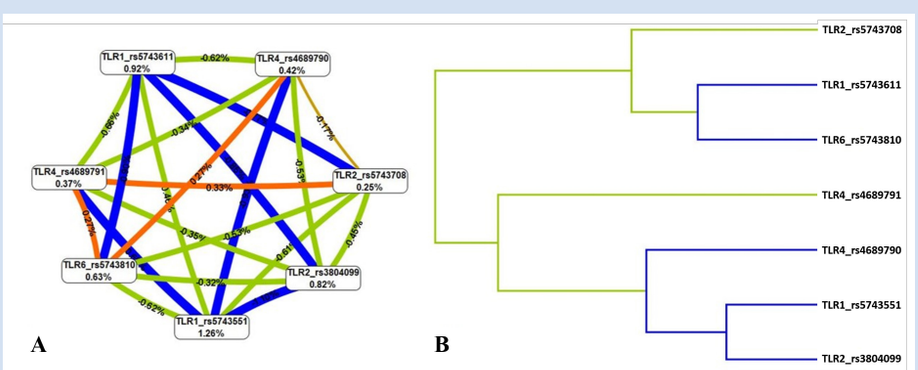


Рисунок 9. Дендрограмма межгенных взаимодействий
Примечание: *характер взаимодействия между генами TLR при формировании ревматической болезни сердца характеризуется цветом линии: синий – аддитивное взаимодействие, зеленый – умеренный антагонизм, оранжевый – умеренный синергизм. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии*
Figure 9. Dendrogram of intergenic interactions
Note: *the nature of the interaction between TLR genes in the formation of rheumatic heart disease is characterized by the color of the line: blue – additive interaction, green – moderate antagonism, orange – moderate synergism. The strength and direction of the interaction are expressed in % entropy*

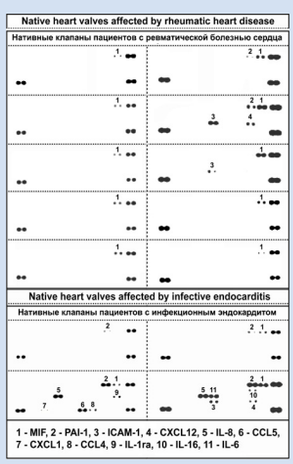


Рисунок 10. Результаты протеомного профилирования изучаемых нативных створок клапана сердца
Figure 10. The results of proteomic profiling of the studied native leaflets

чий структуры генов врожденного иммунитета в развитии ИЭ необходимы дальнейшие масштабные исследования, и мы расширили спектр наших направлений, определив ассоциативные связи между гетерозиготным генотипом гена рецептора врожденного иммунного ответа TLR6 в полиморфном сайте rs5743810 и риском развития ИЭ (ОШ 2,29, 95% ДИ = 1,43–3,67, p = 5^{-4} по сверхдоминантной модели наследования). Также установлено, что генотип C/C *TLR6* в позиции rs3775073 ассоциирован со сниженным риском развития ИЭ (ОШ 0,51, 95% ДИ 0,26–0,97, p = 0,032 по рецессивной модели наследования) [31].

Оценивая этиологический фактор, характеризующий ИЭ в Западной Сибири, мы установили структуру бактериальной микрофлоры периферической крови пациентов с ИЭ [32]. Так, у 83,5% больных ИЭ в периферической крови отмечено наличие возбудителей из группы *Staphylococcus* spp., остальные возбудители определены значительно реже (от шести случаев выявления энтерококков до одного случая выявления *Streptococcus agalactiae* и возбудителей из группы *Proteus* spp.). У девяти пациентов ни один из анализируемых возбудителей не был обнаружен, а у ряда лиц определено одновременное наличие нескольких возбудителей. В то же время установлено, что результаты молекулярно-генетического исследования образцов периферической крови методом ПЦР и микробиологического исследования тканей пораженных клапанов, удаленных в ходе кардиохирургического вмешательства, значительно различаются (табл. 1).

При этом не обнаружено достоверных данных о различии состава микрофлоры в зависимости от пола, наркозависимости, типа ИЭ и пораженного клапана. Полученные результаты обусловливают необходимость дальнейших более углубленных исследований, включающих молекулярно-генетический анализ образцов периферической крови, смывов с пораженных клапанов, а также гомогенизированных образцов ткани клапана, что позволит получить более подробные данные и сделать вывод о возможности использования ПЦР образцов крови в качестве диагностического теста для раннего определения возбудителей ИЭ.

При изучении особенности экспрессии генов цитокинов (*IL1B, IL6, IL8, IL10, IL12A, IL12B, IL18, IL23, IL33, CCL2* и *IL1RL1*) в биоптатах нативных створок клапанов сердца, колонизированных микроорганизмами, получены данные, свидетельствующие о том, что при ИЭ в нативных створках клапанов сердца наблюдается локальный иммунный ответ, выражающийся в неспецифическом повышении экспрессии генов провоспалительных цитокинов (табл. 2), оцененных относительно аналогичному, измеренному в биоптатах нативных створок клапанов сердца без инфекционного процесса (контроль) [33].

Наоборот, снижение экспрессии протективного *IL1RL1* и его лиганда *IL33* при ИЭ может свидетельствовать об их значимой роли в формирова-

Таблица 1. Структура бактериальной микрофлоры (количество случаев) в различных группах пациентов с инфекционным эндокардитом
Table 1. Bacterial microflora (number of cases) in different groups of patients with infectious endocarditis

Пациенты / Patients		*Staphylococcus* spp.	*Staphylococcus aureus*	*Streptococcus pyogenes*	*Streptococcus agalactiae*	*Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.	*Proteus* spp.	*Haemophilus influenzae*	*Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium*
Пол / Sex	Мужчины / Men	51	2	3	0	2	1	4	3
	Женщины / Women	25	1	1	1	3	0	0	3
Наркозависимость / Drug addiction	Да / Yes	11	1	1	0	0	0	1	1
	Нет / No	65	2	3	1	5	1	3	5
Тип ИЭ / Type of IE	Нативных клапанов / Native valves	64	3	4	1	4	1	4	6
	Искусственных клапанов / Artificial valves	12	0	0	0	1	0	0	0
Пораженный клапан / Affected valve	МК / MV	28	2	2	1	2	0	2	1
	АК / AV	19	0	1	0	0	0	0	4
	ТК / TV	15	1	0	0	0	0	1	1
	МК + АК / MV + AV	12	0	0	0	3	1	1	0
	МК + ТК / MV + TV	2	0	0	0	0	0	0	0
	АК + ТК / AV + TV	0	0	1	0	0	0	0	0
Общая выборка / General sample		76	3	4	1	5	1	4	6

Примечание: *АК – аортальный клапан; ИЭ – инфекционный эндокардит; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан.*
Note: *AV – aortic valve; IE – infectious endocarditis; MV – mitral valve; TV – tricuspid valve.*

нии индивидуальной чувствительности к развитию данной патологии. Так, можно предположить, что индивидуумы со сниженной локальной экспрессией данных генов обладают повышенным риском заселения клапанов сердца патогенными микроорганизмами и, как следствие, развитием воспалительного процесса.

Параллельно установлено, что наследственные различия в генах цитокинового и острофазового ответа, а также генах метаболизма кальция могут быть связаны с ИЭ, что указывает на соответствующие особенности патогенеза этого заболевания. Гетерозиготные генотипы полиморфизмов rs1143634 и rs3212227 ассоциированы как со сниженным риском развития ИЭ, так и с повышенным уровнем IL-1β и IL-12 в плазме крови соответственно, что позволяет предположить важность данных молекул для развития ИЭ.

Предыдущие исследования предоставили лишь незначительную информацию о генетической предрасположенности к патологической кальцификации. Стоит отметить, что данных о генетической восприимчивости к кальцификации биопротезов клапанов сердца также крайне мало. Так, в одном из исследований [34] идентифицировали генотип G/G полиморфизма rs13290979 гена *NOTCH1* как независимый маркер тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию. Известно, что белок Notch1 в норме ингибирует кальцификацию, индуцируя экспрессию транскрипционных факторов Hey1 и Hey2, которые подавляют активность другого транскрипционного фактора – Runx2/Cbfa1. Транскрипционный фактор Runx2/Cbfa1 является жизненно важным регулятором остеогенной дифференцировки клеток. Мутации и полиморфизмы гена *NOTCH1* могут приводить к сниженной экспрессии транскрипционных факторов Hey1 и Hey2, способствуя развитию Runx2-опосредованной кальцификации. Таким образом, можно предположить, что генотип G/G интронного полиморфизма rs13290979 снижает эффективность транскрипции гена *NOTCH1*.

Таблица 2. Кратность изменения уровня экспрессии (по сравнению с контролем
Table 2. The multiplicity of changes in the expression level (compared with controls)

Ген / Gene	Абсолютная величина (кратность) / Absolute value (multiplicity)
IL8	9,83
IL1B	6,06
IL6	6,03
IL23	1,24
IL12A	1,06
IL18	0,73
CCL2	0,72
IL33	0,55
IL1RL1	0,24
IL10	–
IL12B	–

Также проведен ряд последовательных работ, посвященных оценке значения полиморфизма генов различных патогенетических путей, вовлеченных в патологическую кальцификацию нативных клапанов сердца, а также их протезов [35]. Мы получили некоторые доказательства влияния целого ряда генов, в том числе ответственных за модуляцию воспалительного ответа, но стоит отметить, что указанные в данной работе результаты нуждаются в подтверждении на больших выборках.

Таким образом, на протяжении более чем 50 лет в Кузбасском кардиологическом центре, а с 2009 г. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний успешно ведутся исследования, направленные на разработку новых моделей протезов для сердечно-сосудистой хирургии, изучаются результаты клинического применения, в том числе с учетом генетической предрасположенности. Дальнейшие перспективные направления разработки протезов связаны с применением методов тканевой инженерии и химического синтеза. Идеологом всех научных исследований и разработок был академик РАН Леонид Семенович Барбараш. Разработка протезов для сердечно-сосудистой хирургии была делом всей его жизни, которое будет продолжено последователями.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.А. Овчаренко заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Клышников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Понасенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Л.С. Барбараш являлся главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук заведующая отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

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

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

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Понасенко Анастасия Валерьевна, кандидат медицинских наук заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

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

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

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Ovcharenko Evgeny A., PhD, Head of 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** 0000-0001-7477-3979

Klyshnikov Kirill Yu., 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** 0000-0003-3211-1250

Antonova Larisa V., PhD, Head of the Laboratory of Cellular Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Senokosova Evgeniya A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Ponasenko Anastasia V., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3002-2863

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

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

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L., Carpentier S., Dubost C., Gerbode F. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1969; 58(4): 467–483.

2. Carpentier A., Deloche A., Relland J., Fabiani J.N., Forman J., Camilleri J.P., Soyer R., Dubost C., Malm J.R. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1974; 68(5): 771–782.

3. Барбараш, Л.С. Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца. Проблемы и перспективы. Кемерово;1995. 400 с.

4. 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

5. Рогулина Н. В., Горбунова Е.В., Кондюкова Н.В., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015; 7(123):94-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97

6. Golomb G., Schoen F.J., Smith M.S., J., M., R.J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Am. J. Pathol. 1987; 127(1):122-130.

7. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. J Card Surg. 1989; 4(1):50-57. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00256.x.

8. Shen S.H., Sung H.W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. Et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. J.Appl. Biomater. 1994; 5(2): 159-162. doi: 10.1002/jab.770050209.

9. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю., Борисов В.В .Новое поколение биопротезов клапанов сердца, обладающих повышенной тромборезистентностью и антибактериальной активностью. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002;2:42-49.

10. Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С., Новикова С.П., Иголинский В.А., Гантимурова И.Л. Кемеровский кардиологический центр. Способ обработки биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии. Патент РФ № 2122321. МПК A01N 1/02 (1995.01). № 96104575/14; завл. 06.03.1996; опубл. 27.11.99, Бюл. № 33.

11. Одаренко Ю.Н., Рутковская Н.В., Рогулина Н.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Каган Е.С., Барбараш Л.С. Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных эпоксиобработанных биопротезов в хирургии митральных пороков сердца. Исследование факторов реципиента с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (4): 17–25. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25

12. Рогулина Н.В., Одаренко Ю.Н., Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. Медицина и образование в Сибири. 2014; (3): 47.

13. Майоров А.П., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю. Лазерный раскрой элементов кардиоваскулярных протезов. Альманах клинической медицины. 2008; 17(2): 115.

14. Барбараш Л.С., Глушкова Т.В., Майоров А.П., Бураго А.Ю., Тарасов В.М., Гончаренко А.М., Журавлева И.Ю. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов. Сибирский научный медицинский журнал. 2010; 30(5): 35–39

15. Евтушенко А.В., Стасев А.Н., Кокорин С.Г., Сотников А.В., Двадцатов И.В., Барбараш Л.С. Первый клинический опыт изолированного применения ксеноперикардиального полукаркасного биопротеза нового поколения ТиАра. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2021; 9(2): 14–20. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20

16. Антонова Л.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Тканеинженерные конструкции для нужд сердечно-сосудистой хирургии: возможности персонификации и перспективы использования. Вестник РАМН. 2023. 78(2): 141-150. doi: 10.15690/vramn7578

17. Zhu M., Wu Yi., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wua P., Zhang J., Fanc G., Wang L., Liud J., Wang H., Kong D. Biomaterials. 2018. 183: 306–318. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.

18. Durán-Rey D.; Crisóstomo V.; Sánchez-Margallo J.A.; Sánchez-Margallo F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021; 9:771400. doi.org/10.3389/fbioe.2021.771400.

19. Blum K.M., Zbinden J.C., Ramachandra A.B., Lindsey S.E., Szafron J.M., Reinhardt J.W. et al. Tissue engineered vascular grafts transform into autologous neovessels capable of native function and growth. Communications medicine. 2022; 2(3). doi: 10.1038/s43856-021-00063-7.

20. Antonova L.; Kutikhin A.; Sevostianova V.; Lobov A.; Repkin E.; Krivkina E.; Velikanova, E.; Mironov A.; Mukhamadiyarov R.; Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022; 14:5149. doi.org/10.3390/polym14235149.

21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina

E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24:8540. doi.org/10.3390/ijms24108540

22. Журавлева И.Ю., Горбунова Е.В., Рутковская Н.В., Буркова Т.В., Одаренко Ю.Н., Кокорин С.Г., Савостьянова Ю.Ю. Качество антикоагулянтной терапии варфарином у больных с протезами клапанов сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(3):60-65.

23. Журавлева И.Ю., Буркова Т.В., Рутковская Н.В., Горбунова Е.В., Одаренко Ю.Н., Савостьянова Ю.Ю., Гончарова И.А. Возможности использования фармакогенетического подхода для коррекции антикоагулянтной терапии у больных с протезами клапанов сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(3): 24-28. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-24-28

24. Гончарова И.А., Голубенко М.В., Горбунова Е.В., Салахов Р.Р., Марков А.А., Журавлева И.Ю., Макеева О.А., Пузырев В.П. Применение фармакогенетического тестирования у больных с протезированными клапанами сердца. Молекулярная медицина. 2015; 1:18-23.

25. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Хрячкова О.Н., Головкин А.С. Связь полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 2 с риском развития митральных пороков сердца. Медицина в Кузбассе 2015; 2:24-32

26. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Хрячкова О.Н., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Связь полиморфизма гена рецептора к интерлейкину-6 с повышенным уровнем интерлейкина-6 в крови и кальцификацией биопротезов митрального клапана. Молекулярная медицина. 2017;15(2):50-54.

27. Понасенко А.В., Головкин А.С., Шабалдин А.В., Цепокина А.В. Особенности распределения частот интронных полиморфизмов IL1RA VNTR И IL4 VNTR при ревматических пороках митрального клапана сердца у европеоидов Сибири. Медицинская иммунология. 2015;17(2):151-158. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158

28. Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Казачек Я.В., Евтушенко А.В., Хуторная М.В., Асанов М.А., Поддубняк А.О., Понасенко А.В. Оценка локального профиля цитокинов, экспрессируемых нативными клапанами сердца, полученными от пациентов с инфекционным эндокардитом. Медицинская иммунология. 2024: Online First. doi:10.15789/1563-0625-CPO-2869

29. Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Понасенко А.В. Ассоциации полиморфных вариантов TLR с ревматической болезнью сердца. Сибирский научный медицинский журнал. 2023 ;43(6):177-184. doi:10.18699/SSMJ20230622

30. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е.,Рутковская Н.В., Головкин А.С. Связь полиморфизмов гена TREM-1с инфекционным эндокардитом // Инфекция и иммунитет. 2015; 5(4): 331–338. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338

31. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Рутковская Н.В., Головкин А.С., Барбараш Л.С. Связь полиморфизмов генов системы TLR с инфекционным эндокардитом. Медицина в Кузбассе. 2015;14(4): 4-9.

32. Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом / Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63(10):636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640

33. Синицкий, М. Ю., Цепокина, А. В., Асанов, М. А., Казачек, Я. В., Евтушенко, А. В., Понасенко, А. В. Оценка уровня экспрессии генов цитокинов в створках нативных клапанов сердца при инфекционном эндокардите. Биомедицинская химия. 2020; 66(5): 406-410. doi: 10.18097/PBMC20206605406

34. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Рутковская Н.В., Цепокина А.В., Кондюкова Н.В., Южалин А.Е., Барбараш Л.С. Связь полиморфизмов генов метаболизма кальция с риском тяжелой кальцификации ксеноаортальных биопротезов клапанов сердца, имплантированных в митральную позицию Фундаментальная и клиническая медицина 2018;3(4):12-21.

35. Понасенко А.В., Кутихин А.Г., Хуторная М.В., Южалин А.Е., Цепокина А.В., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Генетические предикторы кальцинирующей болезни клапанов сердца. Креативная кардиология. 2016; 10 (2): 103-116. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01

REFERENCES

1. Carpentier A., Lemaigre G., Robert L., Carpentier S., Dubost C., Gerbode F. Biological factors affecting long-term results of valvular heterografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1969; 58(4): 467–483.

2. Carpentier A., Deloche A., Relland J., Fabiani J.N., Forman J., Camilleri J.P., Soyer R., Dubost C., Malm J.R. Six-year follow-up of glutaraldehyde-preserved heterografts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1974; 68(5): 771–782.

3. Barbarash, L.S. Barbarash N.A., Zhuravleva I.Ju. Bioprotezy klapanov serdca. Problemy i perspektivy. Kemerovo;1995. 400 p. (In Russian)

4. 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)

5. Rogulina N.V., Gorbunova E.V., Kondyukova N.V., Odarenko Yu.N., Barbarash L.S. comparison of the life quality with mechanical and biological mitral prostheses. Russian Journal of Cardiology. 2015;(7):94-97. doi:10.15829/1560-4071-2015-7-94-97 (In Russian)

6. Golomb G., Schoen F.J., Smith M.S., J., M., R.J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Am. J. Pathol. 1987; 127(1):122-130.

7. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. J Card Surg. 1989; 4(1):50-57. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00256.x.

8. Shen S.H., Sung H.W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. Et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. J.Appl. Biomater. 1994; 5(2): 159-162. doi: 10.1002/jab.770050209.

9. Barbarash L.S., Zhuravleva I.Ju., Borisov V.V .Novoe pokolenie bioprotezov klapanov serdca, obladajushhih povyshennoj tromborezistentnost'ju i antibakterial'noj aktivnost'ju. Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov. 2002;2:42-49. (In Russian)

10. Zhuravleva I.Ju., Barbarash L.S., Novikova S.P., Igolinskij V.A., Gantimurova I.L. Kemerovskij kardiologicheskij centr. Sposob obrabotki biologicheskih protezov dlja serdechno-sosudistoj hirurgii. Patent RF № 2122321. MPK A01N 1/02 (1995.01). № 96104575/14; zavl. 06.03.1996; opubl. 27.11.99, Bjul. № 33. (In Russian)

11. Odarenko Y.N., Rutkovskaya N.V., Rogulina N.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Kagan E.S., Barbarash L.S. Analysis of 23-year experience epoxy treated xenoaortic bioprosthesisin surgery mitral heart disease. research factors of recipients by positions of influence on the development of calcium degeneration. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(4):17-25. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-17-25 (In Russian)

12. Rogulina N.V., Odarenko Yu.N., Zhuravleva I.Yu., Barbarash L.S. Remote results of application of mechanical and biological prostheses at patients of various age. Journal of Siberian Medical Sciences. 2014; (3): 47. (In Russian)

13. Majorov A.P., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Glushkova T.V., Burago A.Ju. Lazernyj raskroj jelementov kardiovaskuljarnyh protezov. Al'manah klinicheskoj mediciny. 2008; 17(2): 115 (In Russian)

14. Barbarash L.S., Glushkova T.V., Mayorov A.P., Burago A.Yu., Tarasov V.M., Goncharenko A.M., Zhuravleva I.Yu. The possibility of cardiovascular bioprostheses production using laser-based technologies. Siberian Scientific Medical Journal. 2010; 30(5): 35–39

15. Evtushenko A.V., Stasev A.N., Kokorin S.G., Sotnikov A.V., Dvadtsatov I.V., Barbarash L.S. First clinical experience of the implantation of the new generation xenopericardial semi-framed bioprothesis TiAra. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (2): 14-20. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-2-14-20 (in Russian)

16. Antonova L.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Tissue-Engineered Constructions for the Needs of Cardiovascular Surgery: Possibilities of Personalization and Prospects for Use (Problem Article). Annals of the Russian academy of medical sciences 78.2 (2023): 141-150. doi: 10.15690/vramn7578

17. Zhu M., Wu Yi., Li W., Dong X., Chang H., Wang K., Wua P., Zhang J., Fanc G., Wang L., Liud J., Wang H., Kong D. Biomaterials. 2018. 183: 306–318. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.063.

18. Durán-Rey D.; Crisóstomo V.; Sánchez-Margallo J.A.; Sánchez-Margallo F.M. Systematic Review of Tissue-Engineered Vascular Grafts. Front. Bioeng. Biotechnol. 2021; 9:771400. doi.org/10.3389/fbioe.2021.771400.

19. Blum K.M., Zbinden J.C., Ramachandra A.B., Lindsey S.E., Szafron J.M., Reinhardt J.W. et al. Tissue engineered vascular grafts transform into autologous neovessels capable of native function and growth. Communications medicine. 2022; 2(3). doi: 10.1038/s43856-021-00063-7.

20. Antonova L.; Kutikhin A.; Sevostianova V.; Lobov A.; Repkin E.; Krivkina E.; Velikanova, E.; Mironov A.; Mukhamadiyarov R.; Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers. 2022; 14:5149. doi.org/10.3390/polym14235149.

21. Antonova L.V., Sevostianova V.V., Silnikov V.N., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Khanova M.Yu., Glushkova T.V., Akentieva T.N., Sinitskaya A.V., Markova V.E., Shishkova D.K., Lobov A.A., Repkin E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G., Barbarash L.S. Comparison of the patency and regenerative potential of bio-degradable vascular prostheses of different polymer compositions in an ovine model. Int. J. Mol. Sci. 2023; 24:8540. doi.org/10.3390/ijms24108540

22. Zhuravleva IIu, Gorbunova EV, Rutkovskaia NV, Burkova TV, Odarenko IuN, Kokorin SG, Savost'ianova IuIu. Quality of anticoagulant therapy with warfarin in patients with heart valve prostheses. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2012;5(3):60-65. (In Russian)

23. Zhuravleva I.Yu., Burkova T.V., Rutkovskaya N.V., Gorbunova E.V., Odarenko Yu.N., Savostiyanova Yu.Yu., Goncharova I.A. Potential of pharmacogenetics in the correction of anticoagulant therapy among patient with prosthetic heart valves. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2013;12(3):24-28. doi:10.15829/1728-8800-2013-3-24-28 (In Russian)

24. Goncharova I.A., Golubenko M.V., Gorbunova E.V., Salakhov R.R., Markov A.A., Zhuravleva I.Yu., Makeeva O.A., Puzyrev V.P. Application of pharmacogenetics testing in patients with cardiac valve replacement. Molecular medicine. 2015; 1:18-23.

25. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Hryachkova O.N., Golovkin A.S. Toll-like receptor 2 gene polymorphism is associated with risk of mitral valve disease. Medicine in Kuzbass. 2015; 2:24-32 (In Russian)

26. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Khryachkova O.N., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Interleukin-6 receptor gene polymorphism is associated with both increased interleukin-6 blood level and bioprosthetic mitral valve calcification. Molecular medicine. 2017;15(2):50-54. (In Russian)

27. Ponasenko A.V., Golovkin A.S., Shabaldin A.V., Tsepokina A.V. Frequency distribution of intronic polymorphisms of il1-ravntr and il-4vntr in rheumatic mitral valve disease in caucasian population of Siberia. Medical Immunology (Russia). 2015;17(2):151-158. doi:10.15789/1563-0625-2015-2-151-158 (In Russian)

28. Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Khutornaya M.V., Asanov M.A., Poddubnyak A.O., Ponasenko A.V. . Medical Immunology. 2024. Online First. doi:10.15789/1563-0625-CPO-2869 (In Russian)

29. Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Sinitsky M.Yu., Asanov M.A., Ponasenko A.V. Associations of TLR gene polymorphism with the risk of rheumatic heart disease. Siberian Scientific Medical Journal. 2023;43(6):177-184. doi:10.18699/SSMJ20230622 (In Russian)

30. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E.,Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S. Association of TREM-1 gene polymorphisms with infective endocarditis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015; 5(4): 331–338 doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-331-338 (In Russian)

31. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Yuzhalin A.E., Rutkovskaya N.V., Golovkin A.S.3, Barbarash L.S. Polymorphisms within the genes encoding toll-like receptors and risk of infective endocarditis. Medicine in Kuzbass. 2015;14(4): 4-9. (In Russian)

32. Sinitsky M.Yu., Asanov M.A., Tkhorenko B.A., Odarenko Y.N., Ponasenko A.V. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. Clinical Laboratory Diagnostics. 2018; 63(10):636-640. doi: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640 (In Russian)

33. Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Asanov M.A., Kazachek Ya.V., Evtushenko A.V., Ponasenko A.V. The expression level of cytokine genes in the cases of native heart valves in infectious endocarditis. Biomeditsinskaya Khimiya. 2020; 66(5): 406-410. doi: 10.18097/PBMC20206605406 (In Russian)

34. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Rutkovskaya N.V., Tsepokina A.V., Kondyukova N.V., Yuzhalin A.E., Barbarash L.S. RS13290979 polymorphism within notch1 gene is associated with severe bioprosthetic mitral valve calcification. Fundamental and Clinical Medicine. 2018;3(4):12-21. (In Russian)

35. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V. et al. Genetic predictors of calcific valvular heart disease. Kreativnaya Kardiologiya. 2016; 10 (2): 103-116. doi: 10.15275/kreatkard.2016.02.01 (in Russian)

Для цитирования: *Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210*

To cite: *Kudryavtseva Yu.A., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Antonova L.V., Senokosova E.A., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Biological prostheses for cardiovascular surgery – a half-century history and development prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1): 196-210. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210*