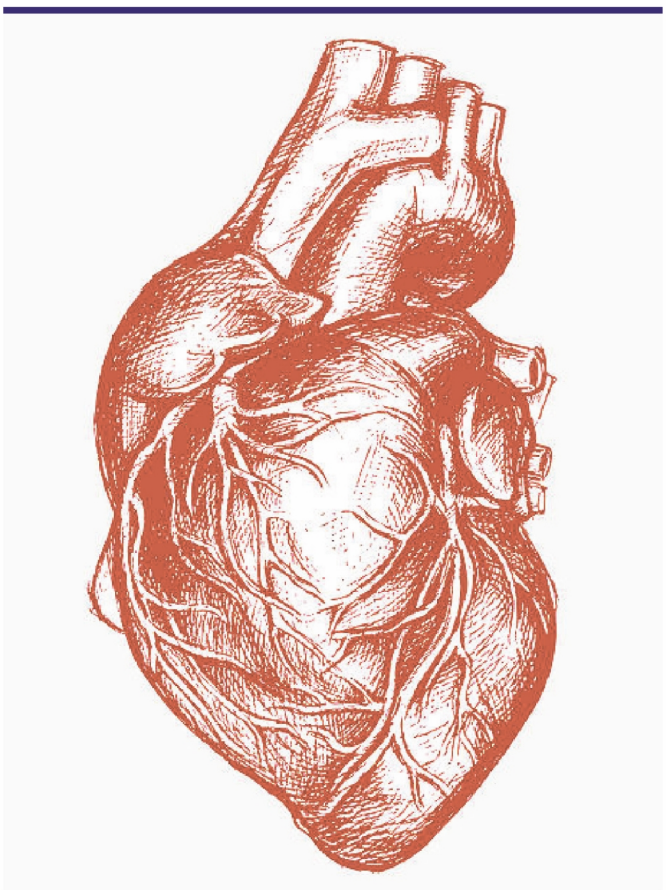
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

КПССЗ

наука • практика • образование



16+

Том XIII • 3S/2024

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал

3S/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 Е. А. Воронина (Кемерово, 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)
д-р мед. наук А. Н. Ильницкий (Москва, 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 А. Г. Кутихин (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)
д-р мед. наук, профессор К. И. Прощаев (Москва, 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)
кан. мед. наук А. Е. Южалин (Хьюстон, США)
д-р мед. наук Е. Л. Калмыков (Бранденбург, Германия)

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
3S/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, Prof. A. N. Ilnickij (Moscow, 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)
PhD A.G. Kutikhin (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)
PhD, Prof. K. I. Proshchaev (Moscow, 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)
PhD E. A. Voronina (Kemerovo, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD
PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)
PhD E. L. Kalmykov (Brandenburg, Germany)
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)
PhD A.E. Yuzhalin (Houston, USA)

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		
В.В. Рябов, Е.В. Кручинкина, Е.В. Вышлов, И.В. Степанов Анализ экспрессии вирусных антигенов и клинико-морфологических данных при острой декомпенсации сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии	**6**	**V.V. Ryabov, E.V. Kruchinkina, E.V. Vyshlov, I.V. Stepanov** Analysis of expression of viral antigens and clinical and morphological data in acute decompensated heart failure with ischemic and non-ischemic etiology
Д.Ф. Гареева, И.А. Лакман, А.А. Агапитов, Л.Ф. Садикова, В.М. Тимирьянова, Н.Ш. Загидуллин J-волна и кардиоспецифические биомаркеры коррелируют с отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной пневмонией	**16**	**D.F. Gareeva, I.A. Lakman, A.A. Agapitov, L.F. Sadikova, V.M. Timiryanova, N.Sh. Zagidullin** J-waves and cardiac biomarkers are associated with long-term cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 patients
А.Я. Ковалева, К.Ю. Николаев, А.В. Шилова, Г.И. Лифшиц Ассоциация уровня мозгового натрийуретического пептида с маркерами тяжести течения резистентной артериальной гипертензии	**27**	**A.Ya. Kovaleva, K.Yu. Nikolaev, A.V. Shilova, G.I. Lifshits** Association between brain natriuretic peptide levels and markers of the severity of resistant arterial hypertension
В.В. Семенюта, А.В. Казаков, Э.Н. Авдеев, В.В. Ремняков, А.А. Киршин, Р.Р. Мусин, С.В. Анисимов, А.М. Осадчий Алгоритм отбора пациентов на КТ-ангиопульмонографию при подозрении на легочную эмболию	**37**	**V.V. Semenyuta, A.V. Kazakov, E.N. Avdeev, V.V. Remnyakov, A.A. Kirshin, R.R. Musin, S.V. Anisimov, A.M. Osadchiy** Algorithm for selecting patients for pulmonary artery angiography in case of suspected pulmonary embolism
А.А. Румянцева, В.А. Каменева Исследование уровня IQ по прогрессивным матрицам равена у детей с врожденным пороком сердца	**45**	**A.A. Rumyantseva, V.A. Kameneva** Assessment of IQ level in children with congenital heart defects using raven`s progressive matrixes
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
К.А. Рзаева, И.А. Сойнов, А.Н. Архипов, Ю.Н. Горбатых, А.В. Богачев-Прокофьев Ближайшие и отдаленные результаты лечения критической коарктации аорты у новорожденных: первичная хирургическая коррекция и стентирование	**52**	**K.A. Rzaeva, I.A. Soynov, A.V. Arkhipov, Yu.N. Gorbatykh, A.V. Bogachev-Prokophiev** Comparison of immediate and long-term results of treatment of critical coarctation in newborns: stenting/primary surgical correction
А.А. Ляпин Технические аспекты и результаты радикальной коррекции тетрады Фалло у детей после стентирования выводного отдела правого желудочка: фокус на клапан легочной артерии	**66**	**A.A. Lyapin** Key technical aspects and results of radical correction of the tetrad of Fallot in children after stenting of the right ventricular outflow tract: emphasis on the pulmonary artery valve
Р.Н. Комаров, И.М. Васалатий, М.И. Ткачёв, Р.М. Исаев, А.О. Шумахова, Д.В. Мурылев, Е.Ю. Соленова, А.М. Рашидова Стратегия хирургического лечения пациентов с патологией корня аорты: ретроспективное когортное исследование	**74**	**R.N. Komarov, I.M. Vasalatiy, M.I. Tkachev, R.M. Isaev, A.O. Shumahova, D.V. Murylev, E.Yu. Solenova, A.M. Rashidova** Indications for valve-sparing and reconstructive aortic root surgery: a retrospective cohort study
Е.Д. Стребкова, Е.А. Артюхина, М. Кадырова, А.Ш. Ревишвили Влияние предшествующих катетерных аблаций на эффективность торакоскопического лечения фибрилляции предсердий	**87**	**E.D. Strebkova, E.A. Artyukhina, M. Kadirova, A.Sh. Revishvili** Influence of previous catheter ablations on the efficacy of thoracoscopic treatment of atrial fibrillation
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE		
А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, Д.Г. Балахнин, А.А. Михайлова Применение послеоперационной инфузии кетамина с целью церебропротекции у детей в кардиохирургии	**98**	**A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev, D.G. Balakhnin, A.A. Mikhailova** Use of postoperative ketamine infusion for cerebral protection in children in cardiac surgery
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Н.А. Ефремова Антибактериальная эффективность биодеградируемых мембран, содержащих тигециклин, в эксперименте *in vivo*	**110**	**Yu.A. Kudryavtseva, A.Y. Kanonykina, N.A. Ephremova** Antibacterial effectiveness of biodegradable membranes containing tigecycline in an *in vivo* experiment
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
Н.Ю. Живцова, Е.М. Брежнева, А.А. Лысенко, Г.Р. Мустафина, Д.М. Сабитов, Э.Р. Галлямова, А.В. Герман, И.А. Родионов, В.А. Криулькин, С. Сабри, П.Р. Ибрагимова, Э.К. Аведикян Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома у пациентов с хронической болезнью почек	**120**	**N.Yu. Zhivtsova, E.M. Brezhneva, A.A. Lysenko, G.R. Mustafina, D.M. Sabitov, E.R. Gallyamova, A.V. German, I.A. Rodionov, V.A. Kriulkin, S. Sabri, P.R. Ibragimova, E. K. Avedikyan** Problems of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease

КАРДИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА / CARDIOLOGY AND GENETICS

И.А. Цыбин, А.Г. Хомутков, К.Р. Насырова, К.Н. Игбаева, А.Г. Муллахметов, С.А. Пашаева, С.Р. Тагиева, А.А. Дзюбан, И.И. Шайхутдинова, Х.И. Костоева, А.Р. Мусаева, А.Ф. Гайнетдинова, И.А. Ахметшин 136
Генетические особенности спонтанной диссекции коронарных артерий: потенциальные диагностические и терапевтические возможности

I.A. Tsybin, A.G. Khomutkov, K.R. Nasyrova, K.N. Igbaeva, A.G. Mullakhemetov, S.A. Pashaeva, S.R. Tagieva, A.A. Dzyuban, I.I. Shaikhutdinova, Kh.I. Kostoeva, A.R. Musaeva, A.F. Gainetdinova, I.A. Akhmetshin 136
Genetic features of spontaneous coronary artery dissection: potential diagnostic and therapeutic possibilities

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
CARDIOVASCULAR SURGERY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

А.В. Фролов 151
Перспектива применения концепции морфофункциональной системы «кондуит – артерия» при взаимодействии коронарной артерии со стентом/баллоном

A.V. Frolov 151
Perspective of the morphofunctional conduit-artery system concept application to interaction between coronary artery and stent/ballon

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ
CARDIOVASCULAR SURGERY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS

С.Н. Манукян, И.А. Сойнов, Д.А. Хелимский, А.В. Войтов, К.А. Рзаева, И.Ю. Журавлева, А.В. Богачев-Прокофьев 162
Современные возможности и перспективы использования технологий 3D-моделирования в хирургическом лечении врожденных пороков сердца

S.N. Manukian, I.A. Soynov, D.A. Khelimskii, A.V. Voitov, K.A. Rzayeva, I.Yu. Zhuravleva, A.V. Bogachev-Prokophiev 162
Current capabilities and prospects of using 3D modeling technologies in congenital heart disease surgery

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

Д.К. Шишкова, А.В. Фролов, В.Е. Маркова, Ю.О. Маркова, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, А.Г. Кутихин 173
Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия и системному поиску ее циркулирующих маркеров

D.K. Shishkova, A.V. Frolov, V.E. Markova, Yu.O. Markova, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, A.G. Kutikhin 173
Modeling of endothelial dysfunction and search for its circulating biomarkers

Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, Р.А. Мухамадияров, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, Е.А. Кондратьев, А.Д. Степанов, А.Г. Кутихин 191
Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия

L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, R.A. Mukhamadiyarov, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, E.A. Kondratiev, A.D. Stepanov, A.G. Kutikhin 191
Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ | **CASE STUDY**

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

А.А. Румянцева, Н.Г. Перевалова, А.Н. Коков, И.Н. Сизова 208
Синдром Раухфуса – Киселя у ребенка с дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай

A.A. Rumiantseva, H.G. Perevalova, A.N. Kokov, I.N. Sizova 208
Rauchfuss–Kissel syndrome in a child with congenital heart defect. A clinical case

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Е.Е. Кобзев, М.Е. Воробьева, Е.В. Россейкин 216
Стентирование ствола левой коронарной артерии и трансапикальная имплантация аортального клапана пациенту с острым коронарным синдромом и выраженным аортальным стенозом со сниженной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай

E.E. Kobzev, M.E. Vorobieva, E.V. Rosseikin 216
Left coronary artery stenting and transapical aortic valve implantation in patient with acute coronary syndrome and severe aortic stenosis with reduced left ventricular ejection fraction

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | **GUIDELINES**

Ф.И. Белялов, А.Н. Сумин, Н.П. Гарганеева, Н.В. Ларева, М.М. Петрова, О.В. Петрунько, Т.М. Попонина, А.Н. Репин, В.С. Собенников 222
Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций

F.I. Belyalov, A.N. Sumin, N.P. Garganeeva, N.V. Lareva, M.M. Petrova, O.V. Petrunko, T.M. Poponina, A.N. Repin, V.S. Sobennikov 222
Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the Baikal psychosomatic association and the Siberian psychosomatic association

Дата выхода в свет: 01.11.2024 г.
Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 34-53-89,
email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш).

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Текущий номер нашего журнала носит название «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний: наука, практика, образование». В виде приложения к основному номеру журнал выходит впервые: основная идея такого формата – публикация оригинальных исследований, уникальных клинических случаев, тематических обзоров по актуальным направлениям кардиоваскулярной медицины, представляющих интерес для молодых ученых, экспериментаторов. В связи с этим научно-образовательная направленность данного номера выходит на первый план.

Открывает номер оригинальное исследование томских ученых, выполненное под руководством профессора В.В. Рябова, посвященное молекулярным основам патогенеза острой декомпенсации сердечной недостаточности различной этиологии. Работа будет интересна как практикующим врачам, так и экспериментальным исследователям.

В статье коллег-кардиологов из Уфы, написанной под руководством профессора Н.Ш. Загидуллина, подведены итоги наблюдательных исследований, выполненных в течение нескольких лет после пандемии новой коронавирусной инфекции. Научный коллектив уфимских кардиологов активно изучает вопросы оценки отдаленных исходов у пациентов с болезнями системы кровообращения, перенесших COVID-19.

Ряд статей кемеровских и новосибирских кардиохирургов посвящены вопросам этапной хирургической коррекции у лиц педиатрического профиля со сложными пороками клапанов сердца: ближайшим и отдаленным результатам лечения критической коарктации аорты у новорожденных (первичная хирургическая коррекция и стентирование); результатам радикальной коррекции тетрады Фалло у детей, перенесших стентирование выводного отдела правого желудочка. В аспекте педиатрической анестезиологии представляет интерес статья кемеровских специалистов, написанная под руководством профессора РАН Е.В. Григорьева, которая иллюстрирует такое направление научной деятельности НИИ КПССЗ, как разработка и внедрение методик церебропротекции у детей с врожденными пороками сердца.



Хотелось бы также обратить внимание практикующих врачей-аритмологов на оригинальное исследование, выполненное под руководством академика РАН А.Ш. Ревишвили, которое посвящено вопросам оптимального отбора пациентов с фибрилляцией предсердий для выполнения торакоскопической аблации.

Вопросы кардиогенетики и патофизиологии освещены в многоцентровом исследовании И.А. Цыбина и коллег, а также в оригинальных публикациях молодых специалистов из отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ, подготовленных под руководством доктора медицинских наук А.Г. Кутихина.

В заключение следует анонсировать клинические рекомендации «Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни», разработанные экспертами Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций, в которых подчеркнута необходимость выявления и эффективной коррекции психосоматических расстройств у пациентов с болезнями системы кровообращения.

УДК 616.127-005.4-008.46
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-6-15

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ И НЕИШЕМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.В. Рябов, Е.В. Кручинкина, Е.В. Вышлов, И.В. Степанов

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

Основные положения

• Пациентам с ишемической болезнью сердца и полной реваскуляризацией миокарда в анамнезе при развитии острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности рекомендуется рассмотреть вопрос о выполнении эндомиокардиальной биопсии для уточнения этиологии декомпенсации.

• По результатам биопсии у большинства пациентов с ишемической болезнью сердца и острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности диагностируется сопутствующий миокардит.

• У больных данной группы по результатам иммуногистохимии зачастую выявляется экспрессия антигенов к кардиотропным вирусам.

Цель	Сравнительный анализ клинико-морфологического профиля пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) ишемической и неишемической этиологии с экспрессионными характеристиками антигенов кардиотропных вирусов в ткани миокарда.
Материалы и методы	В обсервационное исследование включено 56 пациентов с ОДХСН и систолической дисфункцией (фракция выброса левого желудочка < 40%), которые были разделены на две группы: больные ишемической болезнью сердца (ИБС) после полной реваскуляризации миокарда в анамнезе (n = 26) и лица без ИБС (n = 30). Всем больным проведены стандартное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, а также инвазивная коронарная ангиография и эндомиокардиальная биопсия с морфологическим анализом и определением экспрессии антигенов кардиотропных вирусов.
Результаты	У больных ИБС с ОДХСН по сравнению с пациентами с ОДХСН неишемической этиологии при госпитализации реже наблюдалась одышка (12 против 53%; p = 0,001), хрипы в легких (54 против 74%; p = 0,014), отмечены меньшая частота сердечных (76 против 90; p = 0,047) и дыхательных (18,5 против 22; p = 0,031) сокращений, ниже уровень N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-ProBNP) (403,1 против 964,0 пг/мл; p = 0,019) и частота диффузного гипокинеза левого желудочка (58 против 87%; p = 0,002), однако чаще встречались отеки на нижних конечностях (46 против 20%; p = 0,037) и атриовентрикулярная блокада различной степени (35 против 7%; p < 0,05). У пациентов с ИБС и ОДХСН по данным эндомиокардиальной биопсии в 69% случаев диагностирован сопутствующий хронический миокардит, тогда как в группе с ОДХСН неишемической этиологии – в 80% случаев. Наиболее часто в обеих группах обнаружена экспрессия антигенов энтеровируса (77 и 80%), реже – вируса герпеса 6-го типа (50 и 53%) и вируса Эпштейна – Барра (23 и 20% соответственно), без статистически значимого различия между группами.
Заключение	У больных ИБС с ОДХСН явления декомпенсации менее выражены, чем у лиц с неишемической этиологией этого осложнения. У пациентов с ОДХСН ишемического генеза в 69% случаев по данным эндомиокардиальной биопсии выявлен сопутствующий хронический миокардит. Наиболее часто встречалась экспрессия антигенов энтеровируса, вируса герпеса 6-го типа и Эпштейна – Барра. Таким образом, у больных ИБС с полной реваскуляризацией миокарда в анамнезе ОДХСН в большинстве случаев обусловлена сочетанием ИБС и вирусного хронического миокардита.

Для корреспонденции: *Екатерина Владимировна Кручинкина, katy990@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Ekaterina V. Kruchinkina, katy990@mail.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russian Federation*

Ключевые слова Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности • Ишемическая болезнь сердца • Эндомиокардиальная биопсия • Экспрессия антигенов к кардиотропным вирусам • Миокардит

Поступила в редакцию: *04.04.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.05.2024;* ***принята к печати:*** *04.06.2024*

ANALYSIS OF EXPRESSION OF VIRAL ANTIGENS AND CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DATA IN ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE WITH ISCHEMIC AND NON-ISCHEMIC ETIOLOGY

V.V. Ryabov, E.V. Kruchinkina, E.V. Vyshlov, I.V. Stepanov

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

Highlights

• Patients with IHD and complete coronary revascularization in history suffering from ADCHF should consider EMB to clarify the etiology of decompensation.

• According to the EMB results, concomitant myocarditis is diagnosed in the majority of patients with IHD and ADCHF.

• The results of immunohistochemistry indicate that patients with IHD and ADCHF often have antigen expression toward cardiotropic viruses.

Aim To compare the clinical and morphological profile of patients with acute decompensated chronic heart failure (ADCHF) with ischemic and non-ischemic etiology with the following determination of the antigen expression toward cardiotropic viruses in myocardium.

Methods The observational study included 56 patients with ADCHF and LV EF <40%, the patients were divided into 2 groups: patients with ischemic heart disease (IHD) after complete coronary revascularization (n = 26) and patients without IHD (n = 30). All patients underwent standard clinical, instrumental and laboratory examinations (invasive coronary angiography and endomyocardial biopsy (EMB) with morphological analysis and determination of the antigen expression toward cardiotropic viruses).

Results Patients with ischemic ADCHF presented with fewer rates of shortness of breath during hospitalization compared with patients with non-ischemic ADCHF (12 vs 53%, p = 0.001), fewer rates of wheezing (54 vs 74%, p = 0.014), lower heart rhythm (76 vs 90, p = 0.047) and lower respiratory rate (18.5 vs 22, p = 0.031), lower N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide levels (403.1 vs 964.0 pg/mL, p = 0.019), and lower incidence of diffuse LV hypokinesis (58 vs 87%, p = 0.002), but ischemic ADCHF patients also presented with higher rates of edema of the lower extremities (46 vs 20%, p = 0.037) and atrioventricular blockade of varying degree (35 vs 7%, p<0.05). According to EMB data, concomitant myocarditis was diagnosed in 69% of patients with ischemic ADCHF and in 80% of patients with non-ischemic ADCHF. Patients in both groups were more likely to present with the expression of enterovirus antigens (77 and 80%), and less likely to present with the expression of human herpesvirus 6 (HHV-6, 50 and 53%) and Epstein-Barr virus antigens (EBV, 23 and 20%), respectively (there were no statistically significant differences).

Conclusion Patients with ischemic ADCHF had less pronounced decompensation compared with patients with non-ischemic ADCHF. Patients with ischemic ADCHF have concomitant myocarditis in 69% of cases according to EMB. Enterovirus, HHV-6 and EBV antigens were the most commonly expressed antigens. Thus, the majority of patients with IHD and complete coronary revascularization in history had ADCHF due to a combination of IHD and viral myocarditis.

Keywords Acute decompensation of chronic heart failure • Ischemic heart disease • Endomyocardial biopsy • Expression of antigens to cardiotropic viruses • Myocarditis

Received: *04.04.2024;* ***received in revised form:*** *31.05.2024;* ***accepted:*** *04.06.2024*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) является наиболее частой причиной госпитализаций во всем мире [1], а результаты лечения нельзя признать удовлетворительными, поэтому поиск новых подходов и повышение эффективности этого лечения сохраняют актуальность. Наиболее частая причина сердечной недостаточности в Российской Федерации – ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69,7%), в том числе в сочетании с гипертонической болезнью (до 95,5%) [2]. Миокардиты, как причина хронической сердечной недостаточности, встречаются значительно реже (до 3,6%), при этом кардиотропные вирусы – энтеровирус, аденовирус, вирус герпеса человека 1, 2, 6-го типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барра – широко распространены среди населения [3–5]. Закономерно возникает вопрос о роли кардиотропных вирусов в развитии ОДХСН у больных ИБС. В литературе отсутствуют данные о выявлении миокардита и распространенности экспрессии антигенов к кардиотропным вирусам среди больных ишемической ОДХСН, что послужило причиной для проведения данного исследования с целью уточнения клинических и морфологических особенностей ишемической и неишемической ОДХСН.

Цель исследования: сравнительный анализ клинико-морфологического профиля пациентов с ОДХСН ишемической и неишемической этиологии с экспрессионными характеристиками антигенов кардиотропных вирусов в ткани миокарда.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое обсервационное исследование больных, получавших лечение в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ в период с 2015 по 2022 г. Исследование зарегистрировано в базе клинических исследований clinicaltrial.gov (NCT02649517). Критериями включения послужили симптомы острой сердечной недостаточности (*de novo* или как декомпенсация ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 40%). Пациентов с ИБС включали только после реваскуляризации всех гемодинамически значимых стенозов. Критерий исключения для лиц с ишемической ОДХСН – острый инфаркт миокарда и плановая реваскуляризация миокарда в течение 6 мес. после этих событий. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 114 от 16.12.2015). Все пациенты подписали информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА (2013 г.).

Всем больным проведено стандартное эхокардиографическое исследование на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE HealthCare, США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S (1,5–4,6 МГц) по стандартному протоколу. Фракция выброса левого желудочка определена с использованием метода Simpson из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер. Инвазивная коронарная ангиография выполнена для верификации коронарного атеросклероза/ИБС как причины ОДХСН. Острый инфаркт миокарда исключен согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда (клинико-инструментальные данные, а также определение уровня тропонина I).

Для уточнения генеза поражения миокарда в соответствии с существующими рекомендациями выполнена эндомиокардиальная биопсия из правого желудочка через правую бедренную вену. От каждого пациента было получено по три биоптата миокарда: один из верхушки правого желудочка, один из межжелудочковой перегородки и один из выходного тракта правого желудочка, которых в дальнейшем направляли на патогистологическое и иммуногистохимическое исследование. Забранный материал фиксировали в течение суток в 10% забуференном формалине, после чего выполняли стандартную гистологическую проводку в аппарате Thermo Scientific Excelsior ES (Thermo Fisher Scientific, США), заливку в парафин. Затем с помощью ротационного микротома Thermo Scientific HM355S (Thermo Fisher Scientific, США) были выполнены микротомные срезы толщиной 2–3 мкм. Для гистологического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином, для оценки наличия и выраженности фиброза – пикрофуксином по Ван Гизону, для оценки накопления кислых мукополисахаридов – толуидиновым синим. Иммуногистохимическое окрашивание проводили с помощью автоматического иммуностейнера Leica Bond-Max (Leica Biosystems, Германия), использованы мышиные моноклональные антитела к CD68 (моноциты/макрофаги) (Cell Marque, США, 168M-96, разведение 1:500), мышиные моноклональные антитела к CD3 (Т-киллеры) (Cell Marque, США,103R-96, разведение 1:200), мышиные моноклональные антитела к CD45RO (Т-лимфоциты) (Santa Cruz, США, 147M-96, разведение 1:200),

кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 1 типа (Cell Marque, США, 361A-16-ASR, разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 2-го типа (Cell Marque, США, 362A-76-ASR, разведение 1:1000), мышиные моноклональные антитела к антигену вируса герпеса человека 6-го типа (Abcam, Великобритания, ab128404, разведение 1:100), мышиные моноклональные антитела к аденовирусу (Cell Marque, США, 212M-16-ASR, разведение 1:1000), кроличьи моноклональные антитела к вирусу Эпштейна – Барра (Cell Marque, США, 245R-16-ASR, разведение 1:1000), мышиные моноклональные антитела к VP1-антигену энтеровируса (разведение 1:1000) и мышиные моноклональные антитела к парвовирусу B19 (Cell Marque, США, 218M-16-ASR, разведение 1:1000).

Диагноз миокардита установлен на основании иммуногистохимических критериев (≥ 14 лейкоцитов/мм^2 в миокарде, включая до 4 моноцитов/мм^2, и 7 или более CD3-позитивных Т-лимфоцитов) [5]. Активность воспаления и выраженность фиброза оценивали по 5-балльной системе [6]. Кроме того, определен уровень С-реактивного белка (BIOMERICA, США) и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (BioMedica, Канада) методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка и визуально с помощью построения гистограмм. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали критерий Манна – Уитни при сравнении двух независимых групп. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. При наличии ячеек с ожидаемой частотой менее 5 применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2×2), для зависимых переменных применяли критерий Мак-Немара (для таблиц 2×2). Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25–Q75 – 25-й и 75-й процентили). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 56 пациентов с ОДХСН, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия ИБС: 26 пациентов с ОДХСН ишемического и 30 пациентов с ОДХСН неишемического генеза (табл. 1). Средний возраст пациентов с патологией ишемического типа был больше, чем с неишемической: 62 (57,0; 67,0) против 48 (39,0; 59,0) лет (p = 0,002). В обеих группах среди больных преобладал мужской пол: 80 и 85%. Обращает внимание, что у всех больных группы ОДХСН ишемического типа в анамнезе отмечен перенесенный инфаркт миокарда. В группе ИБС чрескожное коронарное вмешательство перенесли 10 больных, аортокоронарное шунтирование – 9 больных, их комбинацию в различной последовательности – 7 больных. Среди клинических проявлений в группе ишемической ОДХСН преобладали отеки нижних конечностей (χ^2 = 4,4; p = 0,037), в группе неишемической ОДХСН – перебои в работе сердца (χ^2 = 10,0; p = 0,007), хрипы в легких (χ^2 = 8,6; p = 0,014), одышка в покое (χ^2 = 10,3; p = 0,001), тахикардия и тахипноэ. По классификации ОСН в группе ОДХСН ишемической этиологии чаще встречались пациенты класса «теплый – сухой» (46%), в группе неишемической ОДХСН – «теплый – влажный» (43%). В группе ишемической ОДХСН чаще наблюдалась атриовентрикулярная блокада различной степени: 35 против 7% (p < 0,05). Больным этой же группы до включения в настоящее исследование чаще был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор: 27 против 7% (p < 0,05).

По лабораторным данным в группе ишемической ОДХСН уровень NT-proBNP был значительно ниже, чем в группе ОДХСН неишемического типа: 403,1 (307,2; 2 424,7) против 964,0 (733,0; 1 300,0) пг/мл (p = 0,019). Больные ОДХСН ишемического генеза закономерно чаще принимали дезагреганты и статины.

По другим клинико-анамнестическим характеристикам группы между собой не различались (см. табл. 1).

У пациентов обеих групп выявлено значительное увеличение линейных и объемных размеров левого желудочка и его фракции выброса (табл. 2). Сравнительный анализ параметров, характеризующих неблагоприятное ремоделирование сердца, показал статистически значимые различия в индексе сферичности (p = 0,006), размере правого желудочка (p = 0,040) и индексе нарушения локальной сократимости (p = 0,036). В изучаемых группах определены следующие эхокардиографические показатели, характеризующие ремоделирование предсердий: левое предсердие – 49,5 (47,0; 55,0) против 47,0 (43,0; 52,0) мм, объем левого предсердия – 96,0 (78,0; 124,9) против 117,4 (92,4; 140,0) мл/м^2, со статистически значимыми различиями в недостаточности митрального клапана (p = 0,025). Больные ишемической ОДХСН имели более высокое систолическое давление в правом желудочке (p = 0,002) и больший индекс массы миокарда левого желудочка (p = 0,019). Частота диффузного нарушения локальной сократимости по данным эхокардиографии в группе ОДХСН ишемического типа наблюдалась реже: 58 против 87% (p = 0,002) (см. табл. 2).

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов с ОДХСН
Table 1. Clinical and anamnestic data of patients with ADCHF

Показатель / Parameter	Ишемическая ОДХСН / Ischemic ADCHF, n = 26	Неишемическая ОДХСН / non-ischemic ADCHF, n = 30	p
Мужской пол / Male, n (%)	22 (85)	24 (80)	0,683
Возраст, годы / Age, years, Me (Q25; Q75)	61,5 (57,0; 67,0)	48,0 (39,0; 59,0)	0,002
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2, Me (Q25; Q75)	30,0 (25,8; 32,3)	27,4 (24,0; 33,0)	0,307
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	19 (73)	5 (17)	0,066
Постинфарктный кардиосклероз / Post-infarction cardiosclerosis, n (%)	26 (100)	0	–
Функциональный класс ХСН по (NYHA) при госпитализации / Functional class of CHF according to (NYHA) during hospitalization			
III, n (%)	14 (54)	20 (67)	0,082
IV, n (%)	12 (46)	10 (33)	0,906
Клинические проявления ОДХСН при поступлении / Symptoms of ADCHF on admission			
Цианоз / Cyanosis, n (%)	13 (50)	16 (53)	0,908
Одышка при физической нагрузке / в покое / Shortness of breath: physical activity/at rest, n (%)	10 (38) / 3 (12)	14 (47) / 16 (53)	0,536 / 0,001
Хрипы в легких / Wheezing, n (%)	14 (54)	22 (74)	0,014
Отеки периферические / Edema, n (%)	12 (46)	6 (20)	0,037
Повышение массы тела за последнюю неделю / Increase in body weight in the last week, n (%)	10 (38)	15 (50)	0,684
Набухание шейных вен / Jugular venous distention, n (%)	8 (31)	8 (27)	0,735
Перебои в работе сердца / Abnormal heart rhythm, n (%)	14 (54)	23 (77)	0,007
Печень (до / более 5 см) / Liver (up to 5 cm/more than 5 cm), n (%)	15 (58) / 3 (12)	16 (53) / 3 (10)	0,386 / 0,853
ШОКС, баллы / RSCS, points, Me (Q25; Q75)	9,0 (8,0; 10,0)	8,0 (7,0; 10,0)	0,982
САД на момент поступления, мм рт. ст. / SBP on admission, mmHg, Me (Q25; Q75)	122,0 (102,0; 130,0)	110,0 (100,0; 120,0)	0,096
ДАД на момент поступления, мм рт. ст. / DBP, mmHg, Me (Q25; Q75)	78,0 (70,0; 80,0)	70,0 (60,0; 80,0)	0,055
ЧСС на момент поступления, уд/мин / HR on admission, beats/min, Me (Q25; Q75)	76,0 (64,0; 90,0)	90,5 (75,0; 107,0)	0,047
ЧДД на момент поступления, вдох/мин / Respiratory rate on admission, inhalation/min, Me (Q25; Q75)	18,5 (18,0; 20,0)	22,0 (18,0; 26,0)	0,031
Сатурация крови на атмосферном воздухе на момент поступления / Oxygen saturation on admission, %, Me (Q25; Q75)	95,0 (94,0; 95,0)	96,0 (95,0; 96,0)	0,837
Классификация ОСН / Classification of AHF			
«Теплый – сухой» / Warm and dry, n (%)	12 (46)	2 (7)	< 0,05
«Теплый – влажный» / Warm and wet, n (%)	1 (4)	13 (43)	< 0,05
«Холодный – сухой» / Cold and dry, n (%)	6 (23)	5 (17)	0,547
«Холодный – влажный» / Cold and wet, n (%)	7 (27)	10 (33)	0,603
Нарушение ритма и проводимости сердца / Cardiac arrhythmias and conduction disorders			
Желудочковая тахикардия / Ventricular tachycardia, n (%)	14 (54)	20 (67)	0,337
Фибрилляция/трепетание предсердий / Atrial fibrillation/atrial flutter, n (%)	16 (62) / 5 (19)	17 (57) / 3 (10)	0,712 / 0,326
Атриовентрикулярная блокада / Atrioventricular block, n (%)	9 (35)	2 (7)	<0,05
Блокада левой ножки пучка Гиса / Left bundle branch block, n (%)	12 (46)	8 (27)	0,129
Блокада правой ножки пучка Гиса / Right bundle branch block, n (%)	6 (23)	3 (10)	0,151
QRS (> 120 мс / ms)	16 (53)	12 (40)	0,187
Связь с предшествующей инфекцией / Relationship with previous infection, n (%)	4 (15)	9 (30)	0,193
Инвазивное лечение / Invasive treatment			
ЧКВ / PCI, n (%)	10 (38)	–	–
АКШ / CABG, n (%)	9 (35)	–	–
ЧКВ и АКШ / PCI and CABG, n (%)	7 (27)	–	–
Имплантация ИКД (до включения в исследование / во время исследования) / ICD (before/during the study), n (%)	7 (27) / 4 (15)	2 (7) / 2 (7)	< 0,05 / > 0,05
КРТ (до включения в исследование / во время исследования) / CRT (before/during the study), n (%)	1 (4) / 0	0/0	> 0,05
Имплантация КРТ-Д (до включения в исследование / во время исследования) / CRT–D (before / during the study), n (%)	2 (8) / 4 (15)	2 (7) / 3 (10)	> 0,05

Лабораторные данные / Laboratory data			
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL, Me (Q25; Q75)	403,1 (307,2; 2424,7)	964,0 (733,0; 1300,0)	0,019
Тропонин I, нг/мл / Troponin I pg/mL, Me (Q25; Q75)	0,037 (0,020; 0,069)	0,020 (0,010; 0,050)	0,391
СРБ, мг/л / CRP, mg/L, Me (Q25; Q75)	7,0 (5,0; 19,3)	5,0 (3,0; 12,0)	0,181
Медикаментозное лечение / Medical treatment			
АРА/иАПФ / ARA/ACE inhibitors, n (%)	26 (100)	27 (90)	0,097
АМКР / MCRA, n (%)	24 (93)	28 (93)	0,882
Бета-блокаторы / Beta-blockers, n (%)	20 (77)	23 (76)	0,982
Сердечные гликозиды / Cardiac glycosides, n (%)	0	5 (17)	0,892
Диуретики per os / Diuretics per os, n (%)	23 (89)	29 (96)	0,950
Парентеральные диуретики / Parenteral diuretics, n (%)	10 (33)	18 (60)	0,108
Инотропные средства / Inotropic agents, n (%)	3 (12)	3 (10)	0,858
Дезагреганты / Disaggregants, n (%)	30 (100)	0	0,00001
Статины / Statins, n (%)	24 (91)	9 (30)	0,00001

Примечание: *АД – артериальное давление; АКШ – аортокоронарное шунтирование; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ДАД – диастолическое артериальное давление; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; КРТ – ресинхронизирующая терапия; КРТ-Д – ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ОСН – острая сердечная недостаточность; САД – систолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЧСС – частота сердечных сокращение; ШОКС – школа оценки клинического состояния; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *ACE – angiotensin-converting enzyme inhibitors; ADHF – acutely decompensated heart failure; MCRA – mineralocorticoid receptor antagonist; ARA – angiotensin II receptor antagonists; BP – blood pressure; CABG – coronary artery bypass grafting; CHF – chronic heart failure; CRP – C-reactive protein; CRT – cardiac resynchronization therapy; CRT-D – cardiac resynchronization therapy with defibrillator; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; ADCHF –acute decompensation of chronic heart failure; ICD – implantable cardioverter-defibrillator; NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NYHA – New-York Heart Association; PCI – percutaneous coronary intervention; RSCS – rating scale of clinical state; SBP – systolic blood pressure.*

По результатам иммуногистохимического исследования идентифицированы клетки воспалительного ряда в миокарде в обеих исследуемых группах, при этом клеток $CD3^+$ в группе ишемической ОДХСН оказалось меньше, чем в группе неишемического типа: 10,5 (4,0; 14,0) против 15,0 (10,0; 21,0) (p = 0,034) (табл. 3). Диагноз хронического миокардита верифицирован у 69% больных группы ишемической ОИДХСН и у 80% группы неишемического типа. Чаще диагностировали вирусный миокардит, тогда как вирусно-аутоиммунный и аутоиммунный миокардит встречались в единичных случаях.

Исследуемые группы не различались по наличию экспрессии антигенов к кардиотропным вирусам, наиболее часто встречались энтеровирус, вирус герпеса 6-го типа и вирус Эпштейна – Барра (см. табл. 3), а также по степени активности миокардита, оцененной по наличию повреждения кардиомиоцитов, выраженности и характеру воспалительной инфильтрации, вовлечению в процесс эндокарда (G) и стадии фиброзирования, включавшей определение выраженности интерстициального и субэндокардиального фиброза, наличия фиброэластоза эндокарда (S).

Основным диагнозом при выписке в группе ишемической ОДХСН указана ИБС, в группе ОДХСН неишемического генеза: у 24 больных при соответствующем иммуногистохимическом подтверждении – хронический миокардит, у остальных 6 – дилатационная кардиомиопатия.

Обсуждение

Больные ИБС были закономерно старше, чем лица без данной патологии, поскольку заболевание является возраст-ассоциированным. Наличие в анамнезе у всех больных группы ишемической ОДХСН перенесенного инфаркта миокарда подтверждало основной диагноз ИБС. Преобладание жалоб на перебои в работе сердца в группе неишемической ОДХСН (77%), вероятно, обусловлено дебютом нарушения ритма сердца, т. к. частота диагностированных аритмий между группами не различалась. Эти результаты согласуются с данными Р.Е. Баталова и коллег, в работе которых частота встречаемости миокардитов у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий составила 47,8%, из которых 28,1% приходились на лимфоцитарный миокардит [7]. Двукратное повышение уровня NT-proBNP в группе неишемической ОДХСН по сравнению с группой ишемической ОДХСН может свидетельствовать о более быстром нарастании тяжести клинических проявлений в этой группе [8]. Более быстрое/тяжелое развитие декомпенсации ХСН в группе неишемической ОДХСН подтверждается тем, что у этих больных обнаружены более высокая частота сердечных сокращений и дыхательных движений, одышки и хрипов в легких при поступлении. С другой стороны, в группе ОДХСН ишемического типа чаще наблюдались отеки на нижних конечностях, что можно рассматривать как проявление более длительно текущей декомпенсации СН. Сравниваемые группы были сопоставимы

по величине фракции выброса, линейным и объемным показателям левого желудочка. У каждого второго пациента отмечена недостаточность митрального и трикуспидального клапанов 1–2-й степени, у каждого третьего пациента – недостаточность данных клапанов 3–4-й степени. Однако обращает внимание наличие большого количества случаев сочетания нарушения локальной сократимости с диффузной (57%) в группе ишемической ОДХСН и исключительно диффузное нарушение локальной сократимости в 87% случаев в группе неишемической ОДХСН, что может дополнительно подтверждать у этих больных наличие миокардита [9].

В группе ОДХСН ишемического типа чаще наблюдались AV-блокады, что, вероятно, более характерно для ИБС по сравнению с миокардитом или для сочетания ИБС и миокардита.

В представленном нами исследовании у больных ОДХСН частота выявления миокардита по данным биопсии миокарда была высокой в обеих группах: 69 и 80%. Таким образом, у абсолютного большинства больных ИБС при декомпенсации ХСН диагностируется сопутствующий миокардит [10]. Частота выявления экспрессии антигенов к кардиотропным вирусам в ткани миокарда составила 89 и 93%. При верификации миокардита пациентам после врачебного консилиума назначалась патогенетическая терапия: интерферон альфа-2b при обнаружении экспрессии антигенов энтеровируса и валацикловир при обнажении экспрессии антигенов вируса герпеса 1, 2, 6-го типа.

Таблица 2. Эхокардиографические данные пациентов с ОДХСН
Table 2. Echocardiographic data of patients with ADCHF

Показатель / Parameter	Ишемическая ОДХСН / Ischemic ADCHF, n = 26	Неишемическая ОДХСН / non-ischemic ADCHF, n = 30	p
КДО ЛЖ, мл / LVEDV, mL, Me (Q25; Q75)	213,5 (182,0; 239,0)	185,5 (153,0; 250,0)	0,480
КСО ЛЖ, мл / LVESV, mL, Me (Q25; Q75)	162,0 (105,0; 190,0)	131,0 (105,0; 200,0)	0,699
КДР ЛЖ, мм / LVEDD, mm, Me (Q25; Q75)	67,5 (60,0; 71,0)	62,5 (59,0; 69,0)	0,278
КСР ЛЖ, мм / LVESD, mm, Me (Q25; Q75)	56,5 (49,0; 63,0)	54,3 (48,0; 61,0)	0,308
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Me (Q25; Q75)	24,0 (19,0; 30,0)	28,0 (22,0; 33,0)	0,199
ИНЛС, у.е. / LCII, u.e., Me (Q25; Q75)	2,0 (1,7; 2,1)	1,0 (1,0; 2,0)	0,036
МЖП, мм / IVS, mm, Me (Q25; Q75)	11,0 (10,0; 12,0)	10,0 (9,0; 11,5)	0,465
ЗСЛЖ, мм / LVPW, mm, Me (Q25; Q75)	11,0 (11,0; 12,5)	10,0 (9,0; 11,0)	0,021
УО / SV, мл/м^2 / mL/m^2, Me (Q25; Q75)	54,0 (36,0; 66,0)	56,0 (40,0; 63,0)	0,448
СИ / CI, л/мин/м^2 / L/min/m^2, Me (Q25; Q75)	1,9 (1,2; 2,5)	2,2 (1,8; 3,0)	0,075
ИС ЛЖ, у.е. / LVSI, u.e., Me (Q25; Q75)	0,7 (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,7)	0,006
ЛП, мм / LA, mm, Me (Q25; Q75)	49,5 (47,0; 55,0)	47,0 (43,0; 52,0)	0,076
ЛПО, мл/м^2 / LAV, mL/m^2, Me (Q25; Q75)	96,0 (78,0; 124,9)	117,4 (92,4; 140,0)	0,324
ММ, г / MM, g, Me (Q25; Q75)	290,5 (259,0; 348,0)	256,5 (223,0; 312,0)	0,076
ИММ ЛЖ, г/м^2 / LV MMI, g/m^2, Me (Q25; Q75)	164,9 (132,5; 224,2)	131,0 (105,0; 162,0)	0,019
ПЖ, мм / RV, mm, Me (Q25; Q75)	35,5 (30,5; 39,0)	27,0 (25,0; 33,0)	0,040
СДПЖ, мм рт. ст. / RVSP, mmHg, Me (Q25; Q75)	50,0 (37,0; 63,0)	34,5 (30,0; 44,0)	0,002
E/A, у.е. / E/A, u.e., Me (Q25; Q75)	2,8 (2,1; 3,7)	0,8 (0,6; 1,8)	0,001
ДД 3-го типа / DD 3 type, n (%)	15 (58)	16 (53)	0,865
Диффузное нарушение сократимости / Diffuse impairment of contractility, n (%)	15 (58)	26 (87)	0,002
МН 1–2/3–4 степени / MI 1–2/3–4 degrees, n (%)	17 (65) / 9 (35)	27 (90) / 4 (13)	0,025 / 0,025
ТН 1–2/3–4 степени / TI 1–2/3–4 degrees, n (%)	15 (58) / 5 (19)	19 (63) / 3 (10)	0,609 / 0,325
АоН 1–2/3–4 степени / AI 1–2/3–4 degrees, n (%)	15 (58) / 0	9 (30) / 0	0,037

Примечание: *p < 0,05 – статистическая значимость; А – скорость позднего диастолического наполнения, их соотношение – Е/А; Е – скорость раннего диастолического наполнения; АоН – аортальная недостаточность; ДД – диастолическая дисфункция; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ИС ЛЖ – индекс сферичности левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЛПО – объем левого предсердия; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММ – масса миокарда; МН – митральная недостаточность; ОДХСН – ишемическая острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности; ПЖ – правый желудочек; СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке; СИ – сердечный индекс; ТН – трикуспидальная недостаточность; УО – удельный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*

Note: *p < 0.05 is statistically significant; A – late diastolic filling rate, their ratio – E/A; E – early diastolic filling rate; AI – aortic valve insufficiency; CI – cardiac index; DD – diastolic dysfunction; ADCHF –acute decompensation of chronic heart failure; LCII – local contractility impairment index; IVS – interventricular septum; LA – left atrium; LAV – left atrial volume; LV – left ventricle; LV EF – left ventricular ejection fraction; LV MMI – left ventricular myocardial mass index; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVEDV – left ventricular end-diastolic volume; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; LVESV – left ventricular end-systolic volume; LVSI – left ventricular sphericity index; MI – mitral valve insufficiency; MM – myocardial mass; LVPW – left ventricular posterior wall; RV – right ventricle; RVSP – right ventricular systolic pressure; SV – specific volume; TI – tricuspid valve insufficiency.*

В мировой литературе нет данных о частоте встречаемости миокардита при ОДХСН, однако при дилатационной кардиомиопатии эти цифры колеблются в очень широких пределах – от 11 до 67%, а частота обнаружения вирусов в миокарде – от 17 до 67% [11].

Кардиотропные вирусы являются наиболее частой причиной развития миокардитов [12]. Различные вирусные инфекции на ранних и поздних стадиях могут способствовать прогрессированию ХСН за счет прямого действия вируса, вызывая гипоксемию, симпатическую активацию и повреждение кардиомиоцитов, и опосредованно, через образование провоспалительных цитокинов с последующим развитием и персистенцией воспаления, вызывая дилатационную кардиомиопатию и ОДХСН [5].Учитывая широкую распространенность вирусов, в том числе кардиотропных, в человеческой популяции, можно предположить, что ишемизированный миокард при стенозирующем коронарном атеросклерозе и постинфарктном кардиосклерозе, с нарушением вследствие этого местного иммунитета, более подвержен повреждающему действию вирусов и развитию активного миокардита. Поэтому вирусный миокардит с большей степенью вероятности должен встречаться у больных ИБС, чем среди пациентов без данной патологии. При этом в реальной клинической практике при наличии у пациента ИБС, тем более на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза, осложнения со стороны сердца, как правило, рассматривают в рамках прогрессирования этого основного заболевания, поэтому дифференциальная диагностика и поиск дополнительных неблагоприятных факторов прогноза не продолжаются. Результаты настоящего исследования указывают на то, что у большинства больных ИБС декомпенсация ХСН обусловлена не только, а может быть даже не столько ИБС, сколько сопутствующим хроническим миокардитом, сопровождающимся персистенцией воспалительного процесса в сердце, повреждением и атрофией кардиомиоцитов и, как результат, формированием участков интерстициального кардиосклероза. Таким образом, в случаях верификации миокардита соответствующим образом должна меняться схема терапии с дополнительным назначением противовирусных препаратов

Таблица 3. Результаты эндомиокардиальной биопсии у пациентов с ОДХСН
Table 3. Results of endomyocardial biopsy in patients with ADCHF

Показатель / Parameter	Ишемическая ОДХСН / Ischemic ADCHF, n = 26	Неишемическая ОДХСН / non-ischemic ADCHF, n = 30	p
$CD68^+$, Me (Q25; Q75)	16,0 (9,0; 20,0)	12,0 (6,0; 20,0)	0,322
$CD3^+$, Me (Q25; Q75)	10,5 (4,0; 14,0)	15,0 (10,0; 21,0)	0,034
$CD45\ RO^+$, Me (Q25; Q75)	10,5 (8,0; 19,0)	18,0 (10,0; 23,0)	0,164
Миокардит / Myocarditis, n (%)	18 (69)	24 (80)	0,238
Вирусный миокардит / Viral myocarditis, n (%)	13 (50)	21 (70)	0,316
Вирусно-аутоиммунный миокардит / Viral autoimmune myocarditis, n (%)	3 (12)	3 (10)	0,576
Аутоиммунный миокардит / Autoimmune myocarditis, n (%)	1 (4)	0	> 0,05
Экспрессия антигенов к кардиотропным вирусам в ткани миокарда / Expression of antigens toward cardiotropic viruses in myocardial tissue, n (%)	23 (89)	28 (93)	0,489
VP1 к энтеровирусу / VP1 toward enterovirus, n (%)	20 (77)	24 (80)	0,862
Парвовирус B19 / Parvovirus B19, n (%)	0	0	> 0,05
Вирус герпеса человека 1-го типа / Human herpesvirus 1, n (%)	2 (8)	3 (10)	0,882
Вирус герпеса человека 2-го типа / Human herpesvirus 2, n (%)	2 (8)	3 (10)	0,920
Вирус герпеса человека 6-го типа / Human herpesvirus 6, n (%)	13 (50)	16 (53)	0,538
Аденовирус / Adenovirus, n (%)	0	0	> 0,05
Вирус Эпштейна – Барра / Epstein-Barr virus, n (%)	6 (23)	6 (20)	0,770
Цитомегаловирус / Cytomegalovirus, n (%)	2 (8)	2 (7)	0,949
Вирусоносительство / Virus carrying, n (%)	4 (15)	4 (13)	0,867
Вирусно-аутоиммунная реакция в ткани миокарда без миокардита / Virus-autoimmune reaction in myocardial tissue without myocarditis, n (%)	2 (8)	0	> 0,05
Активность воспаления в ткани миокарда по классификации C. Basso и коллег [6] / Inflammation activity in myocardial tissue according to C. Basso et al. classification [6]			
Степень активности (G) / Degree of activity (G), Me (Q25; Q75)	2,5 (1,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,770
Стадия фиброзирования (S) / Fibrosis stage (S), Me (Q25; Q75)	3,0 (2,5; 4,0)	3,0 (1,0; 3,0)	0,112

Примечание: *$CD45RO^+$ – Т-лимфоциты; $CD3^+$ – Т- киллеры; $CD68^+$ – моноциты/макрофаги; ОДХСН – острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности.*
Note: *$CD45RO^+$ – T-lymphocytes; $CD3^+$ – T-killers; $CD68^+$ – monocytes/macrophages; ADCHF – acute decompensation of chronic heart failure.*

и иммуномодуляторов. Такой подход может значительно улучшить результаты лечения при тяжелой жизнеугрожающей патологии – острой/декомпенсированной сердечной недостаточности.

Недостатком настоящего исследования являются одноцентровый характер и небольшое число наблюдений. Перспективой продолжения исследования представляются увеличение количества наблюдений, оценка места магнитно-резонансной томографии для диагностики миокардита у больных ИБС с декомпенсацией ХСН и изучение эффективности специфической противовоспалительной терапии при верификации миокардита у этой категории больных.

Заключение

У больных ИБС с ОДХСН по сравнению с пациентами с декомпенсацией ХСН неишемической этиологии при госпитализации реже наблюдались одышка и хрипы в легких, отмечены более низкие частота сердечных сокращений и дыхательных движений, уровень NT-ProBNP, меньшая частота диффузного гипокинеза левого желудочка, но чаще – отеки на нижних конечностях и атриовентрикулярная блокада различной степени.

У больных ИБС с ОДХСН по данным эндомиокардиальной биопсии в 69% случаев диагностирован сопутствующий миокардит, тогда как в группе с ОДХСН неишемической этиологии миокардит обнаружен в 80% случаев. Наиболее часто в обеих группах установлена экспрессия антигенов энтеровируса, вируса герпеса 6-го типа и вируса Эпштейна – Барра, без статистически достоверного различия между группами. Таким образом, у лиц с ИБС и полной реваскуляризацией миокарда в анамнезе ОДХСН в большинстве случаев была обусловлена сочетанием ИБС и вирусного миокардита.

Конфликт интересов

В.В. Рябов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Кручинкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Вышлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Степанов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4358-7329

Кручинкина Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9409-9085

Вышлов Евгений Викторович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3699-4807

Степанов Иван Вадимович, кандидат медицинских наук заведующий патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8543-6027

Author Information Form

Ryabov Vyacheslav V., PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4358-7329

Kruchinkina Ekaterina V., Junior Researcher, Cardiologist at the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9409-9085

Vyshlov Evgeny V., PhD, Leading Researcher at the Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3699-4807

Stepanov Ivan V., PhD, Head of Pathological Department, Cardiology Research Institute, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8543-6027

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

SIV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen J., Aronowitz P. Congestive Heart Failure. Med Clin North Am. 2022;106(3):447-458. doi: 10.1016/j.mcna.2021.12.002.
2. 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.
3. Olejniczak M., Schwartz M., Webber E., Shaffer A., Perry T.E. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(6):1591-1601. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.052.
4. Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A., Strumfa I. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. Diagnostics (Basel). 2022;12(9):2104. doi: 10.3390/diagnostics12092104.
5. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S.B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. Heart Failure Reviews 2013;18:715-732. doi:10.1007/s10741-012-9364-5.
6. Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. Heart Fail Rev. 2013;18(6):673-81. doi: 10.1007/s10741-012-9355-6.
7. Баталов Р.Е., Роговская Ю.В., Рябов В.В., Татарский Р.Б., Сазонова С.И., Хлынин М.С., Попов С.В., Карпов Р.С. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной аблации. Российский кардиологический журнал. 2014;12:7-12. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-7-12.
8. Dutka M., Bobiński R., Ulman-Włodarz I., Hajduga M., Bujok J., Pająk C., Ćwiertnia M. Various aspects of inflammation in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(3):537-548. doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.
9. Matsuura H., Watanabe N., Shibata Y., Asada Y. Combination of echocardiography and emergency endomyocardial biopsy for suspected myocarditis in the cardiovascular emergency medical care. Journal of Echocardiography. 2021;19(2):86-94. doi: 10.1007/s12574-021-00521-0.
10. Рябов В.В., Кручинкина Е.В., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р. Баталов Р.Е., Карпов Р.С. Клиническое течение декомпенсации ишемической хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией левого желудочка после реваскуляризации миокарда. Неотложная кардиология. 2018;1: 23-31.
11. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Седов В.П., Донников А.Е., Кадочникова В.В., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Сулимов В.А. ДКМП как клинический синдром: результаты нозологической диагностики с применением биопсии миокарда и дифференцированного лечения у вирус - позитивных и вирус-негативных больных. Российский кардиологический журнал. 2016;1:7-19. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-7-19.
12. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.

REFERENCES

1. Chen J., Aronowitz P. Congestive Heart Failure. Med Clin North Am. 2022;106(3):447-458. doi: 10.1016/j.mcna.2021.12.002.
2. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. 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)
3. Olejniczak M., Schwartz M., Webber E., Shaffer A., Perry T.E. Viral Myocarditis-Incidence, Diagnosis and Management. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(6):1591-1601. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.052.
4. Vidusa L., Kalejs O., Maca-Kaleja A., Strumfa I. Role of Endomyocardial Biopsy in Diagnostics of Myocarditis. Diagnostics (Basel). 2022;12(9):2104. doi: 10.3390/diagnostics12092104.
5. Caforio A.L., Marcolongo R., Jahns R., Fu M., Felix S.B., Iliceto S. Immune-mediated and autoimmune myocarditis: clinical presentation, diagnosis and management. Heart Failure Reviews 2013;18:715-732. doi:10.1007/s10741-012-9364-5.
6. Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. Heart Fail Rev. 2013;18(6):673-81. doi: 10.1007/s10741-012-9355-6.
7. Batalov R.E., Rogovskaya Yu.V., Ryabov V.V., Tatarsky R.B., Sazonova S.I., Khlynin M.S., Popov S.V., Karpov R.S. Idiopathic form of atrial fibrillation, inflammation and clinical results of radiofrequency ablation. Russian Journal of Cardiology. 2014;(12):7-12. (In Russian)
8. Dutka M., Bobiński R., Ulman-Włodarz I., Hajduga M., Bujok J., Pająk C., Ćwiertnia M. Various aspects of inflammation in heart failure. Heart Fail Rev. 2020;25(3):537-548. doi: 10.1007/s10741-019-09875-1.
9. Matsuura H., Watanabe N., Shibata Y., Asada Y. Combination of echocardiography and emergency endomyocardial biopsy for suspected myocarditis in the cardiovascular emergency medical care. Journal of Echocardiography. 2021;19(2):86-94. doi: 10.1007/s12574-021-00521-0.
10. Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Rogovskaya Yu.V., Ryabova T.R., Batalov R.E., Karpov R.S. Clinical course of decompensation of ischemic chronic heart failure with left ventricle systolic dysfunction after myocardial revascularization. Emergency Cardiology. 2018;1: 23-31. (In Russian)
11. Blagova OV, Nedostup AV, Kogan EA, Sedov V.P., Donnikov A.V., Kadochnikova V.V., Zaydenov V.A., Kupriyanova A.G., Sulimov V.A.DCMP as a clinical syndrome: results of nosological diagnostics with myocardial biopsy and differentiated treatment in virus-positive and virus-negative patients. Russian Journal of Cardiology. 2016;1:7-19. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-7-19. (In Russian)
12. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(11):4790. (In Russian)

Для цитирования: *Рябов В.В., Кручинкина Е.В., Вышлов Е.В., Степанов И.В. Анализ экспрессии вирусных антигенов и клинико-морфологических данных при острой декомпенсации сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-6-15*

To cite: *Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Vyshlov E.V., Stepanov I.V. Analysis of expression of viral antigens and clinical and morphological data in acute decompensated heart failure with ischemic and non-ischemic etiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 6-15. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-6-15*

УДК 616.981.21/.958.7
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26

J-ВОЛНА И КАРДИОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ КОРРЕЛИРУЮТ С ОТДАЛЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Д.Ф. Гареева[1], И.А. Лакман[2], А.А. Агапитов[2], Л.Ф. Садикова[2], В.М. Тимирьянова[2], Н.Ш. Загидуллин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валеди,32, Уфа, Российская Федерация, 450076

Основные положения

• Сывороточные биомаркеры предложены в качестве параметров оценки риска у пациентов с COVID-19.

• J-волна представляют собой частую находку на ЭКГ, определяется у 4–6% населения и является фактором риска желудочковых тахикардий и летального исхода при COVID-19.

Цель	Оценка прогностического потенциала комбинации кардиоспецифичных биомаркеров и J-волны на ЭКГ в отношении сердечно-сосудистых осложнений и долгосрочной смертности после выписки пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19.
Материалы и методы	Сывороточные биомаркеры sST2, VCAM-1 и hsTnI оценены при поступлении у 254 пациентов, госпитализированных с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Клинические и лабораторные характеристики больных, а также концентрация биомаркеров и наличие J-волн на ЭКГ проанализированы как факторы риска сердечно-сосудистых событий через 12 мес. после выписки.
Результаты	Высокий уровень VCAM-1 явился предиктором риска развития комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и внезапная смерть) – отношение рисков 1,049, 95% доверительный интервал 1,016–1,083. Высокий уровень sST2 выступил значимым предиктором риска как смерти (отношение рисков 1,006, 95% доверительный интервал 1,004–1,007), так и комбинированной конечной точки (отношение рисков 1,005, 95% доверительный интервал 1,003–1,006). J-волна на ЭКГ во время госпитализации оценена как статистически незначимый показатель ($p > 0,05$) при прогнозировании внезапной смерти в период до года после выписки.
Заключение	У госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19, повышенные уровни hsTnI и sST2 при поступлении служат сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений во время долгосрочного наблюдения. С другой стороны, значимость J-волны на ЭКГ в прогнозировании отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий остается пограничной.

Ключевые слова J-волна • hsTnI • sST2 • VCAM-1 • COVID-19 • Постковидный синдром • Сердечно-сосудистые осложнения

Поступила в редакцию: *10.04.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.05.2024;* ***принята к печати:*** *08.06.2024*

Для корреспонденции: *Диана Фирдависовна Гареева, d.f.gareeva@mail.ru; адрес: ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008*

Corresponding author: *Diana F. Gareeva, d.f.gareeva@mail.ru; address: 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008*

J-WAVES AND CARDIAC BIOMARKERS ARE ASSOCIATED WITH LONG-TERM CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

D.F. Gareeva[1], I.A. Lakman[2], A.A. Agapitov[2], L.F. Sadikova[2], V.M. Timiryanova[2], N.Sh. Zagidullin[1]

[1] Bashkir State Medical University, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federartion, 450008; [2] Ufa University of Science and Technology, 32, Zaki Validi St., Ufa, Russian Federartion, 450076

Highlights

• We propose serum biomarkers as risk assessment tools for patients with COVID-19.

• J-waves are a common ECG finding, detected in 4–6% of the population, and are a risk factor for ventricular tachycardia and mortality in COVID-19 patients.

Aim	To evaluate the prognostic potential of a combination of cardiac-specific biomarkers and ECG J-waves regarding long-term mortality and cardiovascular complications after discharge in patients with COVID-19-associated pneumonia.
Methods	Serum biomarkers sST2, VCAM-1 and hs-TnI were assessed at admission in 254 patients hospitalized with COVID-19-associated pneumonia. ECGs on admission were analyzed for the presence of J waves. Clinical and laboratory characteristics of patients, as well as biomarker concentrations and the presence of J-waves on the ECG, were correlated with mortality and cardiovascular complications after discharge at 12 months [FU: 347 (310, 449) days]. Cox proportional hazards models were used to identify predictors of the risk of mortality and the composite endpoint up to one year after discharge.
Results	A high level of VCAM-1 was a significant predictor of the risk of a combined endpoint (MI, stroke, pulmonary embolism, sudden death): HR = 1.049, CI 95%: 1.016–1.083; and high sST2 level was a significant predictor of the risk of both death (HR = 1.006, CI 95%: 1.004–1.007) and the composite endpoint (HR = 1.005, CI 95%: 1.003–1.006). In the generalized multivariate model, when other influencing factors were combined, the presence of a J-wave on the ECG during hospitalization was statistically insignificant ($p > 0.5$) for predicting sudden death up to a year after discharge.
Conclusion	In hospitalized COVID-19 survivors, elevated hsTnI and sST2 levels on admission were strong predictors of CV events during long-term follow-up. On the other hand, the significance of the J-wave on the ECG in predicting long-term CV events remains borderline.
Keywords	J-waves • sST2 • hsTnI • VCAM-1 • COVID-19 • Long COVID-19 • Cardiovascular outcome

Received: *10.04.2024;* ***received in revised form:*** *16.05.2024;* ***accepted:*** *08.06.2024*

Список сокращений

ДИ	– доверительный интервал	hsTnI	– высокочувствительный сердечный тропонин I
ОР	– отношение рисков	sST2	– растворимый белок подавления онкогенности
ЭКГ	– электрокардиограмма	VCAM-1	– молекула адгезии сосудистых клеток 1
COVID-19	– новая коронавирусная инфекция		

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и ее отдаленные последствия по-прежнему представляют собой серьезную клиническую проблему. Коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), в первую очередь воздействует на систему дыхательных путей, способствуя развитию острого респираторного синдрома и приводя к увеличению смертности, а также связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 клеток-хозяев, используя шиповый гликопротеин в качестве сайта связывания. Эндотелиальные клетки, клетки гладких артериальных мышц, клетки миокарда и альвеолярные клетки типа II с высокой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2

в первую очередь поражаются SARS-CoV-2, что приводит к широкому спектру симптомов при COVID-19 [1].

Известно, что COVID-19 оказывает значительное влияние на сердечно-сосудистую систему, включая повреждение миокарда, а также тромбоэмболические события [2]. Учитывая корреляцию повреждения миокарда и тяжести заболевания при COVID-19, новые сердечно-сосудистые биомаркеры могут оказаться эффективным прогностическим инструментом у пациентов с COVID-19. Повреждение миокарда, определяемое с помощью повышения уровня высокочувствительного сердечного тропонина (hsTnI) в сыворотке крови, связано со смертностью более 50% среди лиц с COVID-19 [3]. Эти результаты подтверждены в метаанализе, в котором уровень hsTnI при тяжелом течении COVID-19 был значительно выше такового при легком течении [4].

Растворимый белок подавления онкогенности (sST2) является членом семейства рецепторов интерлейкина 1 и недавно стал потенциально полезным инструментом улучшения оценки сердечно-сосудистых заболеваний [5]. sST2 представляет собой растворимую форму ST2, действуя как рецептор-ловушка для интерлейкина 33, тем самым ингибируя его потенциальные кардиозащитные механизмы [5, 6]. Результаты недавних исследований показали значительную корреляцию между уровнями sST2 и госпитализацией в отделения интенсивной терапии, а также смертностью, что подчеркивает прогностический потенциал показателя при COVID-19 [7].

В нескольких исследованиях выявлена потенциальную связь COVID-19 и эндотелиальной дисфункции. Молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) представляет собой белок, действующий как молекула клеточной адгезии эндотелия сосудов для лимфоцитов, моноцитов, эозино- и базофилов [8]. В метаанализе (n = 2 213) высокие уровни VCAM-1 были связаны с увеличением тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 [9].

J-волна представляет собой зазубрину на нисходящем колене зубца R на электрокардиограмме (ЭКГ) и присутствует у 5–6% населения, что связано с повышенным риском сердечной смерти. О наличии J-волн сообщалось при некоторых состояниях, таких как гипокальциемия и гипотермия, и они являются предикторами сердечной ишемии и внезапной сердечной смерти [10, 11]. В ретроспективном исследовании распространенность J-волн у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, составила 12,2%. У этих больных наличие зубцов J на ЭКГ при поступлении было независимым предиктором смертности [12]. Мы предположили, что J-волна может быть прогностическим фактором долгосрочных сердечно-сосудистых исходов и связана с повышением уровней кардиоваскулярных биомаркеров.

Цель исследования заключалась в оценке прогностического потенциала кардиоспецифичных биомаркеров и J-волны на ЭКГ в отношении долгосрочной смертности и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией после выписки из стационара.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.), одобрено локальным этическим комитетом (№ 9 от 17.11.2021). Перед включением в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

В проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включено 254 пациента с COVID-19, последовательно госпитализированных в специализированное учреждение во время первой волны пандемии. Ретроспективный анализ проведен в течение 12 мес. после выписки из стационара. Первоначальный диагноз COVID-19, установленный с помощью компьютерной томографии грудной клетки, ПЦР-теста и определения специфических антител при поступлении и лечении, определен в соответствии с действующими национальными рекомендациями по диагностике и лечению COVID-19 [13].

Включенные пациенты были в возрасте 18 лет и более с подтвержденной COVID-19-ассоциированной пневмонией. Критерии невключения: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, активное злокачественное заболевание в течение последних трех лет и почечная недостаточность, определяемая как скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м^2, а также беременность или лактация. В общей сложности 4 пациента из исследуемой когорты соответствовали критериям невключения и были исключены. Также из анализа исключены 5 пациентов, умерших во время госпитализации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. В день госпитализации брали венозную кровь, затем центрифугировали, а сыворотку замораживали при –20 °C для дальнейших анализов. Концентрацию биомаркеров sST2 (Critical Diagnostics, США), VCAM-1 (Thermo Fisher Scientific, США) и hsTnI (Hema Ltd, Россия) анализировали методом иммуноферментного анализа согласно указаниям производителя. Помимо исследованных биомаркеров оценивали уровень креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина, интерлейкина 6 при поступлении, которые рутинно

измеряли в соответствии с действующими рекомендациями по COVID-19. Уровни в сыворотке исследовали с помощью электрохемилюминесцентной технологии для иммуноанализа, как указано производителем.

При поступлении для всех включенных пациентов собрана подробная история болезни, включая текущие клинические симптомы, историю предыдущих заболеваний, принимаемые в настоящее время лекарства и любую дополнительную соответствующую информацию. Исследование проведено с июня 2020 г. по сентябрь 2020 г.

Анализ катамнестического наблюдения выполнен в течение 366 дней (356; 373) от момента поступления в стационар до конечной точки исследования с помощью региональной медицинской информационно-аналитической системы «ПроМед». Эта веб-система медицинских записей позволяет осуществлять удаленный онлайн-мониторинг записей о выписке из больницы, включая свидетельства о смерти. Конечная точка исследования определялась как смертность от всех причин, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и комбинированная конечная точка (хотя бы одна точка, кроме общей госпитализации), как указано в выписных листах и/или свидетельствах о смерти в период наблюдения. Анализ конечных точек проводился с 1 июля по 31 августа 2021 г.

Для оценки достоверности различий в сформированных группах использовали непараметрические статистические критерии, так как группы не были равновеликими по объему, группа пациентов с J-волной составляла всего 22 человека, а непрерывные признаки не удовлетворяли нормальному распределению. Для сравнения непрерывных признаков использовали критерий Манна – Уитни, для сравнения номинальных признаков (частот встречаемости) – хи-квадрат (критерий Пирсона), в том числе с поправкой Йетса в случае редкой встречаемости наблюдений. Статистически значимым считали уровень отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий $p < 0,05$. Для оценки выживаемости пациентов в однолетний период после выписки и определения длительности периода до наступления комбинированной конечной точки использовали анализ Каплана – Майера и критерий Гехана – Уилкоксона с нулевой гипотезой об отсутствии различий. Для выявления предикторов риска, достоверно оказавших влияние на выживаемость и наступление комбинированной конечной точки, использовали модели пропорциональных рисков Кокса. Применяли следующий подход при построении обобщенных многофакторных моделей: на первом этапе строили однофакторные модели с включением лишь одного потенциального предиктора риска, на втором этапе – многофакторные обобщенные модели. Коэффициенты моделей Кокса оценивали методом частичного правдоподобия в форме Эфрона, стандартная ошибка (SE) для них рассчитывалась по формуле Гринвуда, на основе которой определялся доверительный интервал (ДИ) с надежностью 95%. Для оценки качества построенных многофакторных обобщенных моделей Кокса использовали следующие метрики качества: индекс конкордации Харрелла (CI Харрелла), мера объясненной случайности (R^2_{mer}), мера объясненной вариативности (R^2_{mev}). Считали, что чем ближе метрики качества к 1, тем лучше прогнозные и объясняющее свойства полученных многофакторных моделей. Интерпретацию полученных результатов моделирования проводили на основе расчета отношения рисков (ОР), определенного за счет потенцирования коэффициентов моделей многофакторной регрессии Кокса. Все статистические расчеты проводились в среде с открытым кодом для статистического моделирования R Studio (версия 9.3).

Результаты

Подробные клинико-демографические характеристики исследуемой когорты, включая сопутствующие заболевания и терапию во время госпитализации, проанализированы и представлены нами в предыдущем исследовании [14]. В табл. 1 включены данные о частоте встречаемости конечных точек и уровне биомаркеров сыворотки крови у пациентов исследованных групп. Как видно из анализа, статистически значимые различия наблюдались в смертности больных при $p < 0,05$, а также в уровне прокальцитонина ($p < 0,05$), скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,001$), VCAM-1 (при $p < 0,1$). То есть в группе с J-волной были достоверно повышен уровень прокальцитонина и снижена скорость клубочковой фильтрации по сравнению с группой без J-волны.

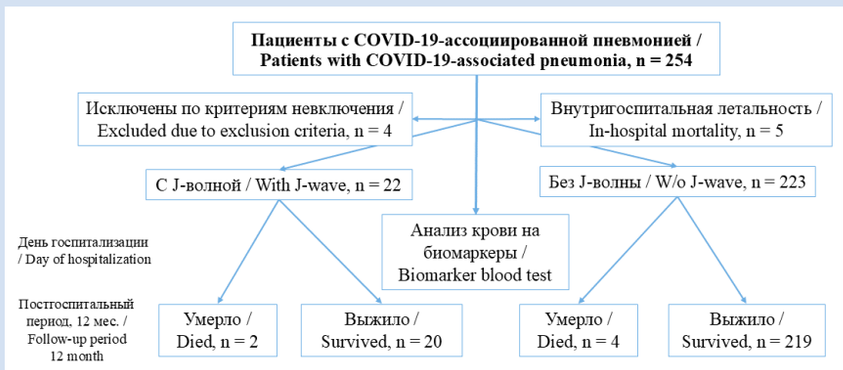


Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure 1. Study design

Кривые выживаемости, оцененные с помощью кривых Каплана – Майера для анализа смертности и композитной точки, представлены на рис. 2 и 3 соответственно. Критерий Гехана – Уилкоксона подтверждает достоверность различий в выживаемости пациентов с наличием/отсутствием J-волны в постгоспитальный период (1 год) (χ^2 = 4,92, p = 0,027) и отсутствие различий в вероятности наступления композитной точки (χ^2 = 2,11, p = 0,130).

Анализ на основе однофакторных регрессий Кокса для события смерть в период до 12 мес. наблюдения после госпитализации по поводу ассоциированной COVID-19 пневмонии показал отсутствие влияния уровня биомаркеров крови VCAM-1 и hsTnI во время госпитализации, но значимость такого воздействия при уровне биомаркера sST2 (p < 0,001) и пограничную значимость наличия J-волны (p = 0,054, табл. 2).

Анализ результатов оценки однофакторных регрессий Кокса для комбинированной конечной точки в период до 12 мес. наблюдения после госпитализации по поводу пневмонии, ассоциированной с COVID-19, позволил сделать вывод об отсутствии значимости влияния уровня hsTnI в сыворотке крови и наличия J-волны на ЭКГ во время госпитализации, но значимости влияния уровня биомаркеров sST2 при p < 0,001 и VCAM-1 при p = 0,012 (табл. 3).

При построении многофакторных моделей выживаемости пациентов в период до года после выписки из госпиталя в качестве факторов влияния помимо исследуемых биомаркеров крови и наличия J-волны на

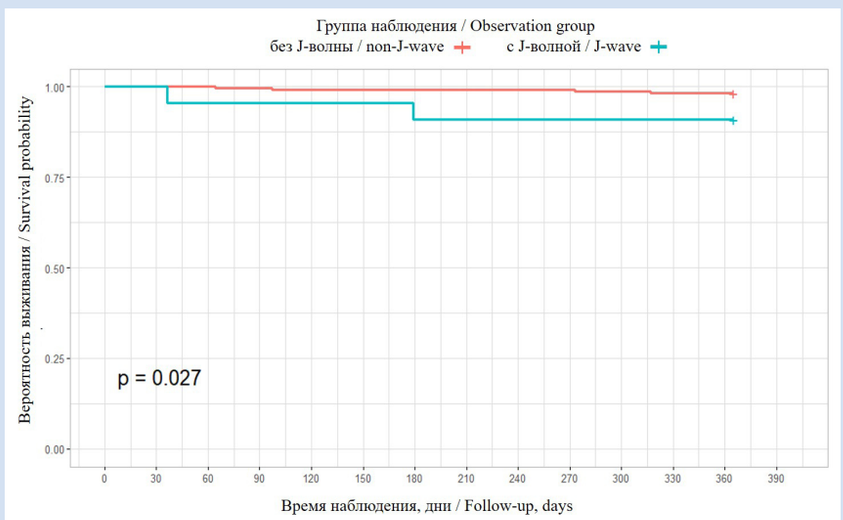


Рисунок 2. Кривые выживаемости Каплана – Майера в исследованных группах в постгоспитальном периоде наблюдения
Figure 2. Kaplan-Maiger survival curves in the groups of patients with a J-wave and without J-wave in the post-discharge follow-up period

Таблица 1. Результаты анализа сравнения групп по конечным точкам и уровням биомаркеров сыворотки
Table 1. Results of analysis of the comparison of groups by the endpoints and levels of serum biomarkers

Показатель / Parameter	С J-волной / With J-wave, n = 22	Без J-волны / Without J-wave, n = 223	p
Конечные точки наблюдения в однолетний период / Endpoints in 1-year follow-up period			
Госпитализация, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами / CV hospitalization, n (%)	1 (4,5)	14 (6,3)	0,747
ОИМ / Myocardial infarction, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,151ǂ
ОНМК / Stroke, n (%)	1 (4,5)	1 (0,5)	0,425ǂ
ТЭЛА / Pulmonary embolism, n (%)	0 (0)	1 (0,5)	0,151ǂ
Смерть / Death, n (%)	2 (9)	4 (1,8)	0,035*
Комбинированная точка (наличие хотя бы одной точки, кроме общей госпитализации) / The combined endpoint (at least one of the points happened, except for general hospitalization)	4 (18,2)	20 (9)	0,166
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, n (%)	0 (0)	6 (2,7)	0,956ǂ
Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical indicators of blood serum			
Прокальцитонин, нг/мл / Prokalcitonin, ng/mL	0,1 (0,07; 0,16)	0,06 (0,04; 0,13)	**0,041***
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2 / Glomerular filtration rate, mL/min/1.73 m^2	57,02 (48,87; 68,05)	92,89 (78,03; 108,89)	**< 0,001****
sST2, нг/мл / sST2, ng/mL	53,15 (37,60; 60,22)	51,77 (31,48; 77,51)	0,895
VCAM-1, мкг/мл / VCAM-1, mlg/mL	11,98 (7,20; 14,03)	13,75 (9,53; 16,74)	0,065
hsTnI, нг/мл / hsTnI, ng/mL	0,015 (0,0025; 0,040)	0,03 (0,01; 0,07)	0,188

Примечание: **, ** различия статистически значимы при p < 0,05 и p < 0,001 соответственно; ǂ в тесте хи-квадрат (Пирсона) использована поправка Йетса. ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.*
Note: **, ** – the differences are statistically significant at p <0.05 and p <0.001, respectively; ǂ – Pieron's χ^2 test used the amendment of Yates.*

кардиограмме были добавлены контролируемые переменные, такие как возраст пациента, пол, уровень прокальцитонина (как маркера степени тяжести заболевания) и скорость клубочковой фильтрации. В результате оценки модели достигнута высокая прогнозная точность полученной многофакторной модели CI Харрелла 0,919, R^2_{mer} = 0,99, R^2_{mev} = 0,98. Значимыми предикторами риска смерти в течении года явились повышенный уровень sST2 ($p < 0,001$) и снижение скорости клубочковой фильтрации ($p < 0,05$, табл. 4).

В оцененной многофакторной модели Кокса для комби-

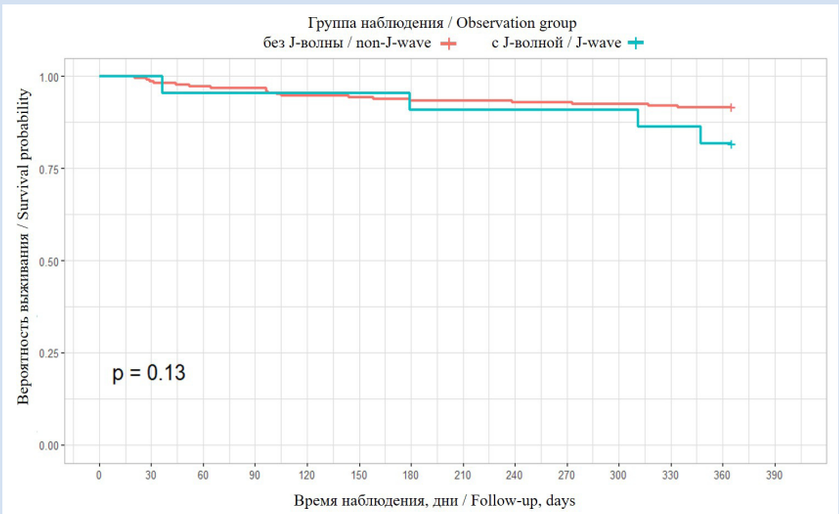


Рисунок 3. Кривые выживаемости Каплана – Майера по композитной точке в исследованных группах в постгоспитальном периоде наблюдения
Figure 3. Kaplan–Maiger survival curves on a composite endpoint in the groups of patients with a J-wave and without J-wave in the post-discharge follow-up period

Таблица 2. Однофакторные модели Кокса для смертельного исхода
Table 2. Single-factor Cox models for fatal outcome

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	CI Харрелла / Harrell's C-index	p
J-волна / J-wave	1,6673 ± 0,8661	5,2981	0,625	0,054
sST2	0,0072 ± 0,0013	1,0072	0,834	**< 0,001***
VCAM-1	0,0738 ± 0,0485	1,0766	0,594	0,1281
hsTnI	–0,0149 ± 0,5142	0,9852	0,369	0,9772

Примечание: ** различия статистически значимы.*
Note: ** the differences are statistically significant at p < 0.001, respectively.*

Таблица 3. Однофакторные модели Кокса для комбинированной конечной точки в отдаленном периоде
Table 3. Single-factor Cox models for the combined endpoint in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	CI Харрелла / Harrell's C-index	p
J-волна / J-wave	0,7950 ± 0,5501	2,2145	0,543	0,1480
sST2	0,0052 ± 0,0010	1,0052	0,615	**< 0,001****
VCAM-1	0,0687 ± 0,0272	1,0711	0,521	**0,012***
hsTnI	–0,1398 ± 0,5833	0,8695	0,497	0,811

Примечание: **, ** различия статистически значимы при p < 0,05 и p < 0,001 соответственно.*
Note: **, ** – the differences are statistically significant at p < 0.05 and p < 0.001, respectively.*

Таблица 4. Многофакторная модель Кокса для смертельного исхода в отдаленном периоде
Table 4. The multifactorial Cox model for the event of death in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	ДИ / CI (95%)	p
J-волна / J-wave	0,6526 ± 1,0173	1,9206	0,694–5,312	0,521
sST2	0,0057 ± 0,0016	1,0057	1,004–1,007	**< 0,001****
VCAM-1	0,0434 ± 0,0742	1,0443	0,969–1,125	0,559
hsTnI	0,2136 ± 0,4548	1,2382	0,785–1,951	0,639
Пол (мужской) / Gender (male)	–0,4787 ± 1,4009	0,6196	0,153–2,515	0,733
Возраст, лет / Age, years	0,0282 ± 0,0538	1,0285	0,975–1,085	0,601
СКФ / Glomerular filtration rate	–0,0479 ± 0,0256	0,9532	0,929–0,978	**0,041***
Прокальцитонин / Procalcitonin	0,0778 ± 0,3440	1,0809	0,766–1,524	0,821

Примечание: *здесь и далее в табл. 5: *, ** различия статистически значимы при p < 0,05 и p < 0,001 соответственно. ДИ – доверительный интервал; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.*
Note: *here and there in Table 5: *, ** the differences are statistically significant at p < 0.05 and p < 0.001, respectively.*

нированной конечной точки значимыми предикторами риска оказались высокий уровень биомаркеров VCAM-1 ($p < 0,05$) и sST2 ($p < 0,01$) и низкое значение скорости клубочковой фильтрации ($p = 0,043$) (табл. 5.) Согласно полученным метрикам качества (CI Харрелла 0,697, $R^2_{mer} = 0,68$, $R^2_{mev} = 0,56$), прогнозные свойства полученные модели средние.

Обсуждение

В ряде исследований показано, что при COVID-19 несколько клинических параметров, включая лабораторные параметры и рентгенологические данные, помогают идентифицировать пациентов с высоким риском неблагоприятных событий. Также разработано несколько клинических шкал для прогнозирования течения заболевания у пациентов с COVID-19 [15]. Наиболее часто включаемые в эти прогностические модели биомаркеры, как правило, являются индикаторами повреждения клеток (лактатдегидрогеназа, hsTnT/I) и воспаления (интерлейкин 6, ферритин и количество лимфоцитов). Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, использование биомаркеров для оценки исхода у пациентов с COVID-19 остается предметом дискуссий. Кроме того, для максимизации диагностической эффективности предложен многомаркерный подход, который повышает чувствительность и специфичность прогностических оценок [16]. В ранее опубликованных нами работах показано, что летальность во время госпитализации действительно была связана с более высокими уровнями VCAM-1 при поступлении в больницу [17], в то время как для sST2 и hsTnI корреляция не была достоверна. Наряду с VCAM-1 независимыми индикаторами смертности были типичные факторы риска, такие как пожилой возраст, низкий SpO_2, скорость клубочковой фильтрации и количество тромбоцитов, высокий уровень лейкоцитов и прокальцитонина. Во время наблюдения данной когорты пациентов в течение 12 мес. после выписки уровни hsTnI и sST2 при поступлении были сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений [17, 18]. В данном исследовании показано, что высокий уровень VCAM-1 стал значимым предиктором риска комбинированной конечной точки в отдаленном периоде (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, внезапная смерть): ОР 1,049, 95% ДИ 1,016–1,083.

Далее мы также определили sST2 как потенциальный новый биомаркер для прогнозирования комбинированной конечной точки у пациентов с COVID-19. В проведенном нами исследовании высокий уровень sST2 являлся значимым предиктором риска как смерти (ОР 1,006, ДИ 95% 1,004–1,007), так и комбинированной конечной точки (ОР 1,005, ДИ 95% 1,003–1,006). Это соответствует предыдущим исследованиям с участием лиц без COVID-19, данные которых подтвердили, что sST2 служит надежным маркером сердечно-сосудистых осложнений и превосходит hsTnI в качестве их предиктора [19]. Однако лишь в нескольких исследованиях sST2 оценивался как маркер тяжести заболевания у пациентов с COVID-19. T. Omland и коллеги наблюдали повышенные уровни sST2 у 74% госпитализированных пациентов с COVID-19 в небольшом когортном исследовании, обнаружив, что этот маркер коррелирует с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами, необходимостью искусственной вентиляции легких и внутрибольничной смертностью [20]. В качестве маркера сердечного повреждения более высокие уровни hsTnI были связаны с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая декомпенсацию сердечной недостаточности, инфаркт миокарда и вирусный миокардит, о которых сообщалось при COVID-19 [3, 4], что указывает на возможную связь между острым повреждением миокарда и долгосрочным сердечно-сосудистым риском у лиц с COVID-19. sST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина 1, участвующим в воспалении с последующими сердечно-сосудистыми стрессовыми процессами [7]. Следовательно, более высокие уровни sST2 могут быть связаны с более высокой воспалительной нагрузкой с последующим продолжающимся воспалением

Таблица 5. Многофакторная модель Кокса для комбинированной конечной точки в отдаленном периоде
Table 5. Multifactorial Cox model for the combined endpoint in the long-term period

Признак / Parameter	Коэффициент ± стандартная ошибка / Coefficient ± stand. error (SE)	Отношение рисков / Hazard ratio (HR)	ДИ / CI (95%)	p
J-волна / J-wave	–0,3781 ± 0,8029	0,6852	0,307–1,529	0,638
sST2	0,0045 ± 0,0014	1,0045	1,003–1,006	**0,002****
VCAM-1	0,0477 ± 0,0316	1,0488	1,016–1,083	**0,032***
hsTnI	–0,0099 ± 0,3858	0,9901	0,673–1,456	0,980
Пол (мужской) / Gender (male)	–0,1003 ± 0,5101	0,9045	0,543–1,507	0,844
Возраст, лет / Age, years	0,0161 ± 0,0244	1,0162	0,992–1,041	0,510
СКФ / Glomerular filtration rate	–0,0189 ± 0,0118	0,9812	0,969–0,992	**0,043***
Прокальцитонин / Procalcitonin	0,0319 ± 0,1196	1,0323	0,916–1,164	0,790

и метаболизмом сердечного стресса. Подобно миокардиальным заболеваниям ось интерлейкин 33/ST2, по-видимому, также играет решающую роль в патофизиологии заболевания COVID-19. Предполагается, что при COVID-19 эта ось снижает реакцию противовирусных интерферонов, вызывает вирусное воспаление и усиливает тромбоз [21, 22].

По данным предыдущих исследований, J-волна на ЭКГ наблюдается у 5–6% населения [10]. Хотя этот феномен зачастую считается доброкачественным, он связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, вызванной преимущественно желудочковыми аритмиями [10]. Ранее нами установлено частое обнаружение J-волны у тяжелых пациентов с COVID-19: J-волна была связана со смертностью от COVID-19 и является частично обратимой после выписки из стационара [14].

В нашей когорте J-волны чаще наблюдались у пациентов с сердечной недостаточностью и старшего возраста, что способствуют повреждению миокарда. Повреждение сердца является частой находкой, особенно при тяжелом течении COVID-19, что приводит к развитию неспецифических нарушений ЭКГ [23]. В проведенном нами исследовании для отдаленных конечных точек (12 мес.) также получены противоречивые результаты: наличие J-волны на ЭКГ при госпитализации по поводу COVID-19 в унивариантном анализе Кокса служило предиктором риска смерти пациента в период до года после выписки, но только при уровне достоверности $p < 0,06$ (ОР 5,298) для более узкого доверительного интервала ДИ 94% 2,288–12,267. При этом в обобщенной многофакторной модели при комбинированном учете других факторов влияние J-волны на ЭКГ во время госпитализации является статистически незначимым ($p > 0,05$) для предсказания внезапной смерти в период до года после выписки.

Ограничения исследования. Ограничением настоящего исследования являются одноцентровый дизайн и небольшой размер выборки. Кроме того, следует принять во внимание изменение методов лечения COVID-19 с июня по август 2020 г. – в момент сбора биомаркеров.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрирован большой потенциал сердечно-сосудистых биомаркеров и J-волны в отдаленном периоде после выписки с COVID-19. У госпитализированных пациентов, перенесших COVID-19, повышенные уровни hsTnI и sST2 при поступлении, являются сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений во время долгосрочного наблюдения. С другой стороны, значимость J-волны на ЭКГ в прогнозировании отдаленных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы остается пограничной.

Таким образом, стратегии, основанные на сывороточных и электрокардиографических биомаркерах, кажутся многообещающим инструментом оценки риска отдаленных сердечно-сосудистых последствий COVID-19.

Конфликт интересов

Д.Ф. Гареева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Лакман заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Агапитов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Ф. Садикова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.М. Тимирьянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Ш. Загидуллин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 22-18-20123 «Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдаленных последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)».

Информация об авторах

Гареева Диана Фирдависовна, кандидат медицинских наук доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1874-8661

Лакман Ирина Александровна, кандидат технических наук заведующая управлением научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9876-9202

Агапитов Александр Александрович, лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного

Author Information Form

Gareeva Diana F., PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1874-8661

Lakman Irina A., PhD, Head of the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9876-9202

Agapitov Alexander A., Research Assistant at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education

учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3618-2657

Садикова Лиана Флоритовна, лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9250-5548

Тимирьянова Венера Маратовна, доктор экономических наук, доцент ведущий научный сотрудник управления научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1004-0722

Загидуллин Науфаль Шамилевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2386-6707

"Ufa University of Science and Technology", Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3618-2657

Sadikova Liana F., Research Assistant at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ufa University of Science and Technology", Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9250-5548

Timiryanova Venera M., PhD, Associate Professor, Leading Researcher at the Department of Research and Development, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ufa University of Science and Technology", Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1004-0722

Zagidullin Naufal Sh., PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2386-6707

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z.Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Crit Care 2020; 24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.

2. Jirak P., van Almsick V., Dimitroulis D., Mirna M., Seelmaier C., Shomanova Z., Wernly B., Semo D., Dankl D., Mahringer M., Lichtenauer M., Hoppe U.C., Reinecke H., Pistulli R., Larbig R., Motloch L.J. Dexamethasone Improves Cardiovascular Outcomes in Critically Ill COVID-19, a Real World Scenario Multicenter Analysis. Front. Med. 9:808221. doi: 10.3389/fmed.2022.808221

3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of CardiacInjury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

4. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019(COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog. Cardiovasc. Dis. 2020; 63(3):390-391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.

5. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I., Popov D., Zulkarneev R., Paar V., Kopp K., Jirak P., Ishmetov V., Hoppe U.C., Tulbaev E., Pavlov V. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020;9(2):550. doi: 10.3390/jcm9020550.

6. Sánchez-Marteles M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N., Garcés-Horna V., Gracia-Tello B., Martínez-Lostao L., Crespo-Aznárez S., Pérez-Calvo J.I., Giménez-López I. Early Measurement of Blood sST2 Is a Good Predictor of Death and Poor Outcomes in Patients Admitted for COVID-19 Infection. J Clin Med. 2021, 10(16):3534. doi: 10.3390/jcm10163534.

7. Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta. Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. Biomedicines. 2021, 9(9):1220. doi:10.3390/biomedicines9091220.

8. de Bruin S., Bos L.D., van Roon M.A., Tuip-de Boer A.M., Schuurman A.R., Koel-Simmelinck M.J.A., Bogaard H.J., Tuinman

P.R., van Agtmael M.A., Hamann J., Teunissen C.E., Wiersinga W.J., Koos Zwinderman A.H., Brouwer M.C., van de Beek D., Vlaar A.P.J.; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. EBioMedicine. 2021, 67:103378. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103378.

9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J., Gussak I., Hasdemir C., Horie M., Huikuri H., Ma C., Morita H., Nam G.B., Sacher F., Shimizu W., Viskin S., Wilde A.A.M. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Europace. 2017; 19(4):665-694. doi: 10.1093/europace/euw235.

10. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 5(11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4648.

11. National Guideline Centre (UK). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.

12. Thakur A., Kapil A., Deepti S. An Abnormal ECG Finding in a Patient With COVID-19. JAMA Intern Med. 2023;183(11):1261-1262. doi: 0.1001/jamainternmed.2023.2457.

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 7 (03.06.2020). Режим доступа: http: // edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/MR_COVID-19_v7.pdf. (дата обращения 23.07.2024)

14. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., Bagmanova Z.A., Lakman I.A., Tyurin A.V., Gumerov R.M., Enikeev D., Cai B., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Gareev D.A., Talipova H.M., Badykov M.R., Jirak P., Kopp K., Hoppe U.C., Pistulli R., Pavlov V.N. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? PLoS ONE 16(10): e0257982. doi: 10.1371/journal.pone.0257982.

15. Gutiérrez-Gutiérrez B., Del Toro M.D., Borobia A.M., Carcas A., Jarrín I., Yllescas M., Ryan P., Pachón J., Carratalà J., Berenguer J., Arribas J.R., Rodríguez-Baño J.; REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: A multicenter cohort study. Lancet Infect. Dis. 2021; 21:783–792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0.

16. Jirak P., Fejzic D., Paar V., Wernly B., Pistulli R., Rohm I., Jung C., Hoppe U.C., Schulze P.C., Lichtenauer M., Yilmaz A., Kretzschmar D. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. Acta Pharm. Sin. 2018; 39(7):1189–1196. doi: 10.1038/aps.2017.167.

17. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D, Davtyan P., Gumerov R., Lakman I., Tataurov A., Zulkarneev R., Kabirov I., Cai B., Valeev B., Pavlov V., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Fiedler L., Pistulli R. and Zagidullin N. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. Front. Med. 2022;9:906665. doi: 10.3389/fmed.2022.906665

18. Fiedler L., Motloch L.J., Jirak P., Gumerov R., Davtyan P., Gareeva D., Lakman I., Tataurov A., Lasinova G., Pavlov V., Hauptmann L., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Pistulli R., Dieplinger A.M., Zagidullin N. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. Biomedicines. 2022; 10;10(11):2889. doi: 10.3390/biomedicines10112889.

19. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., Bayes-Genis A., Lupon J., Latini R., Meessen J., Anand I.S., Cohn J.N., Gravning J., Gullestad L., Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Brunner-La Rocca H.P., de Boer R.A., Gaggin H.K., Ripoli A., Passino C., Januzzi J.L.Jr. SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-ProBNP and High-Sensitivity Troponin T. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 72(19):2309-2320. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.

20. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D., de Lemos J.A., Rosjo H., Benth J.S., Maggioni A., Domanski M.J., Rouleau J.L., Sabatine M.S., Braunwald E.; PEACE Investigators. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly Sensitive Assay in Patients with StableCoronary Artery Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2013, 61(12):1240-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.026.

21. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., Jesel L., Deisenhofer I., de Roy L., Pasquié J.L., Nogami A., Babuty D., Yli-Mayry S., De Chillou C., Scanu P., Mabo P., Matsuo S., Probst V., Le Scouarnec S., Defaye P., Schlaepfer J., Rostock T., Lacroix D., Lamaison D., Lavergne T., Aizawa Y., Englund A., Anselme F., O'Neill M., Hocini M., Lim K.T., Knecht S., Veenhuyzen G.D., Bordachar P., Chauvin M., Jais P., Coureau G., Chene G., Klein G.J., Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008; 358(19):2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.

22. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J., Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. N Engl J Med. 2009; 361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589.

23. Patel A., Getsos J.P., Moussa G., Damato A.N. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. Clin Cardiol. 1994; 17(5):273–6. doi: 10.1002/clc.4960170511.

24. Zorzi A., Migliore F., Perazzolo Marra, M., Tarantini G., Iliceto S., Corrado D. Electrocardiographic J waves as a hyperacute sign of Takotsubo syndrome. J Electrocardiol. 2012; 45(4): 353–356 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.04.004

25. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.

REFERENCES

1. Ni W., Yang X., Yang D., Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y, Cao Z, Gao Z.Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Crit Care 2020; 24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.

2. Jirak P., van Almsick V., Dimitroulis D., Mirna M., Seelmaier C., Shomanova Z., Wernly B., Semo D., Dankl D., Mahringer M., Lichtenauer M., Hoppe U.C., Reinecke H., Pistulli R., Larbig R., Motloch L.J. Dexamethasone Improves Cardiovascular Outcomes in Critically Ill COVID-19, a Real World Scenario Multicenter Analysis. Front. Med. 9:808221. doi: 10.3389/fmed.2022.808221

3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of CardiacInjury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

4. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019(COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog. Cardiovasc. Dis. 2020; 63(3):390-391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.

5. Zagidullin N., Motloch L.J., Gareeva D., Hamitova A., Lakman I., Krioni I., Popov D., Zulkarneev R., Paar V., Kopp K., Jirak P., Ishmetov V., Hoppe U.C., Tulbaev E., Pavlov V. Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. J Clin Med. 2020;9(2):550. doi: 10.3390/jcm9020550.

6. Sánchez-Marteles M., Rubio-Gracia J., Peña-Fresneda N., Garcés-Horna V., Gracia-Tello B., Martínez-Lostao L., Crespo-Aznárez S., Pérez-Calvo J.I., Giménez-López I. Early Measurement of Blood sST2 Is a Good Predictor of Death and Poor Outcomes in Patients Admitted for COVID-19 Infection. J Clin Med. 2021, 10(16):3534. doi: 10.3390/jcm10163534.

7. Rotoli B.M., Barilli A., Visigalli R., Ferrari F., Dall'Asta. Endothelial Cell Activation by SARS-CoV-2 Spike S1 Protein: A Crosstalk between Endothelium and Innate Immune Cells. Biomedicines. 2021, 9(9):1220. doi:10.3390/biomedicines9091220.

8. de Bruin S., Bos L.D., van Roon M.A., Tuip-de Boer A.M., Schuurman A.R., Koel-Simmelinck M.J.A., Bogaard H.J., Tuinman P.R., van Agtmael M.A., Hamann J., Teunissen C.E., Wiersinga

W.J., Koos Zwinderman A.H., Brouwer M.C., van de Beek D., Vlaar A.P.J.; Amsterdam UMC COVID-19 Biobank Investigators. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. EBioMedicine. 2021, 67:103378. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103378.

9. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J., Borggrefe M., Corrado D., Guo J., Gussak I., Hasdemir C., Horie M., Huikuri H., Ma C., Morita H., Nam G.B., Sacher F., Shimizu W., Viskin S., Wilde A.A.M. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. Europace. 2017; 19(4):665-694. doi: 10.1093/europace/euw235.

10. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 5(11): 1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4648.

11. National Guideline Centre (UK). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019.

12. Thakur A., Kapil A., Deepti S. An Abnormal ECG Finding in a Patient With COVID-19. JAMA Intern Med. 2023;183(11):1261-1262. doi: 0.1001/jamainternmed.2023.2457.

13. Russian current national COVID-19 guidelines, version 7, (03.06.2020). Available at: http: //edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/ MR_COVID-19_v7.pdf; 2020 (accessed 23.07.2024) (In Russian)

14. Zagidullin N.S., Motloch L.J., Musin T.I., Bagmanova Z.A., Lakman I.A., Tyurin A.V., Gumerov R.M., Enikeev D., Cai B., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Gareev D.A., Talipova H.M., Badykov M.R., Jirak P., Kopp K., Hoppe U.C., Pistulli R., Pavlov V.N. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? PLoS ONE 16(10): e0257982. doi: 10.1371/journal.pone.0257982.

15. Gutiérrez-Gutiérrez B., Del Toro M.D., Borobia A.M., Carcas A., Jarrín I., Yllescas M., Ryan P., Pachón J., Carratalà J., Berenguer J., Arribas J.R., Rodríguez-Baño J.; REIPI-SEIMC COVID-19 group and COVID@HULP groups. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: A multicenter cohort study. Lancet Infect. Dis. 2021; 21:783–792. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00019-0.

16. Jirak P., Fejzic D., Paar V., Wernly B., Pistulli R., Rohm I., Jung C., Hoppe U.C., Schulze P.C., Lichtenauer M., Yilmaz A., Kretzschmar D. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. Acta Pharm. Sin. 2018; 39(7):1189–1196. doi: 10.1038/aps.2017.167.

17. Motloch L.J., Jirak P., Gareeva D, Davtyan P., Gumerov R., Lakman I., Tataurov A., Zulkarneev R., Kabirov I., Cai B., Valeev B., Pavlov V., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Fiedler L., Pistulli R. and Zagidullin N. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. Front. Med. 2022;9:906665. doi: 10.3389/fmed.2022.906665

18. Fiedler L., Motloch L.J., Jirak P., Gumerov R., Davtyan P., Gareeva D., Lakman I., Tataurov A., Lasinova G., Pavlov V., Hauptmann L., Kopp K., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Pistulli R., Dieplinger A.M., Zagidullin N. Investigation of hs-TnI and sST-2 as Potential Predictors of Long-Term Cardiovascular Risk in Patients with Survived Hospitalization for COVID-19 Pneumonia. Biomedicines. 2022; 10;10(11):2889. doi: 10.3390/biomedicines10112889.

19. Emdin M., Aimo A., Vergaro G., Bayes-Genis A., Lupon J., Latini R., Meessen J., Anand I.S., Cohn J.N., Gravning J., Gullestad L., Broch K., Ueland T., Nymo S.H., Brunner-La Rocca H.P., de Boer R.A., Gaggin H.K., Ripoli A., Passino C., Januzzi J.L.Jr. SST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-ProBNP and High-Sensitivity Troponin T. J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 72(19):2309-2320. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2165.

20. Omland T., Pfeffer M.A., Solomon S.D., de Lemos J.A., Rosjo H., Benth J.S., Maggioni A., Domanski M.J., Rouleau J.L., Sabatine M.S., Braunwald E.; PEACE Investigators. Prognostic Value of Cardiac Troponin I Measured with a Highly Sensitive Assay in Patients with StableCoronary Artery Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2013, 61(12):1240-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.026.

21. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F., Jesel L., Deisenhofer I., de Roy L., Pasquié J.L., Nogami A., Babuty D., Yli-Mayry S., De Chillou C., Scanu P., Mabo P., Matsuo S., Probst V., Le Scouarnec S., Defaye P., Schlaepfer J., Rostock T., Lacroix D., Lamaison D., Lavergne T., Aizawa Y., Englund A., Anselme F., O'Neill M., Hocini M., Lim K.T., Knecht S., Veenhuyzen G.D., Bordachar P., Chauvin M., Jais P., Coureau G., Chene G., Klein G.J., Clémenty J. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med. 2008; 358(19):2016-23. doi: 10.1056/NEJMoa071968.

22. Tikkanen J.T., Anttonen O., Junttila M.J., Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. N Engl J Med. 2009; 361(26):2529-37. doi: 10.1056/NEJMoa0907589.

23. Patel A., Getsos J.P., Moussa G., Damato A.N. The Osborn wave of hypothermia in normothermic patients. Clin Cardiol. 1994; 17(5):273–6. doi: 10.1002/clc.4960170511.

24. Zorzi A., Migliore F., Perazzolo Marra, M., Tarantini G., Iliceto S., Corrado D. Electrocardiographic J waves as a hyperacute sign of Takotsubo syndrome. J Electrocardiol. 2012; 45(4): 353–356 doi: 10.1016/j.jelectrocard.2012.04.004

25. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020; 5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1722.

Для цитирования: *Гареева Д.Ф., Лакман И.А., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Тимирьянова В.М., Загидуллин Н.Ш. J-волна и кардиоспецифические биомаркеры коррелируют с отдаленными сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной пневмонией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26*

To cite: *Gareeva D.F., Lakman I.A., Agapitov A.A., Sadikova L.F., Timiryanova V.M., Zagidullin N.Sh. J-waves and cardiac biomarkers are associated with long-term cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 patients. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 16-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-16-26*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36

АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА С МАРКЕРАМИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.Я. Панарина[1], К.Ю. Николаев[2, 3], А.В. Шилова[3], Г.И. Лифшиц[1, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, пр. ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; [2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; [3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 1, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Сложная роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе повышения артериального давления, а также успешное использование N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического гормона B-типа в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний определяют актуальность заявленной темы работы.

Цель	Изучение связи уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с маркерами тяжести течения резистентной артериальной гипертензии (АГ).
Материалы и методы	В исследование включены 40 пациентов с верифицированной резистентной АГ и 30 пациентов с АГ. Всем больным проведено клиническое обследование, измерен уровень NT-proBNP до и после стандартизации гипотензивной терапии. Под стандартизацией понимали назначение согласно клиническим рекомендациям фиксированных комбинаций препаратов базисных групп гипотензивной терапии в максимально переносимых дозировках.
Результаты	До стандартизации базисной гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах статистически значимо не различался ($p = 0,48$), при этом у пациентов с резистентной АГ уровень систолического артериального давления был статистически значимо выше ($p = 0,039$). При резистентной АГ выявлены прямая ассоциация NT-proBNP и натрия в сыворотке крови ($r = 0,38$; $p = 0,01$), а также прямая связь NT-proBNP с индексом массы тела ($r = 0,32$; $p = 0,02$). При факторном анализе обнаружены связь NT-proBNP и возраста ($p < 0,01$), а также прямая связь NT-proBNP с калием в сыворотке крови ($r = 0,29$; $p = 0,04$). После стандартизации гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах снизился ($p = 0,03$; $p = 0,0001$), однако при резистентной АГ снижение было менее выраженно. Уровень NT-proBNP после стандартизации терапии в группе резистентной АГ оказался выше ($p < 0,0001$), при этом относительно высокий уровень NT-proBNP был прямо ассоциирован с наличием данного состояния ($p = 0,0025$).
Заключение	Полученные результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи уровня NT-proBNP в крови и резистентной артериальной гипертензии. Вероятно, это определяет неконтролируемое течение резистентной АГ – десенсибилизацию рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, нарушение липидного обмена и дисфункцию натрийуреза.

Ключевые слова	Резистентная артериальная гипертензия • Мозговой натрийуретический пептид • NT-proBNP • Гипотензивная терапия

Поступила в редакцию: *13.05.2024;* ***поступила после доработки:*** *11.06.2024;* ***принята к печати:*** *19.07.2024*

Для корреспонденции: *Анна Ярославовна Панарина, a.kovaleva@inbox.ru; адрес: пр. ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, Российская Федерация, 630090*

Corresponding author: *Anna Ya. Panarina, a.kovaleva@inbox.ru; address: 8, Ac. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090*

ASSOCIATION BETWEEN BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND MARKERS OF THE SEVERITY OF RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION

A.Ya. Panarina[1], K.Yu. Nikolaev[2, 3], A.V. Shilova[3], G.I. Lifshits[1, 3]

[1] Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the RAS, 8, Ac. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [2] Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; [3] Novosibirsk State University, 1, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• The complex role of the brain natriuretic peptide in the pathogenesis of arterial hypertension, as well as the successful use of the N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide as a biomarker of cardiovascular diseases determine the relevance of this work.

Aim	To study the association between brain natriuretic peptide levels (NT-proBNP) and markers of the severity of resistant arterial hypertension.
Methods	The study included 40 patients with diagnosed resistant arterial hypertension (RAH) and 30 patients with AH. All patients underwent clinical examination and measurement of NT-proBNP levels before and after receiving standard antihypertensive therapy.
Results	Before receiving standardized antihypertensive therapy (AHT), NT-proBNP levels in the group of patients with RAH and in the group of patients with non-resistant hypertension did not differ significantly ($p = 0.48$), but systolic BP was statistically significantly higher ($p = 0.039$) in the group of patients with RAH. RAH revealed a direct association between NT-proBNP and sodium ($r = 0,38$; $p = 0.01$), as well as a direct association between NT-proBNP and body mass index ($r = 0,32$; $p = 0.02$). Factor analysis revealed a relationship between NT-proBNP and age ($p < 0.01$), as well as a direct relationship between NT-proBNP and potassium ($r = 0,29$; $p = 0.04$). After receiving standardized AHT, NT-proBNP levels decreased in the RAH group and in the non-resistant AH group ($p = 0.03$; $p = 0.0001$), but the decrease was less pronounced in the RAH group. NT-proBNP levels after standardized AHT in the RAH group were higher ($p < 0.0001$) compared to the non-resistant AH group, and relatively high NT-proBNP levels were directly associated with the presence of RAH ($p = 0.0025$).
Conclusion	The results of the study indicate the presence of an association between NT-proBNP levels and resistant arterial hypertension. Supposedly, this association determines the uncontrolled course of resistant arterial hypertension – desensitization of receptors that regulate vascular tone, lipid metabolism disorders and natriuresis dysfunction.

Keywords Resistant arterial hypertension • Brain natriuretic peptide • NT-proBNP • Antihypertensive therapy

Received: *13.05.2024;* ***received in revised form:*** *11.06.2024;* ***accepted:*** *19.07.2024*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (B-типа)

Введение

В настоящее время 4% населения РФ страдает артериальной гипертензией (АГ), которая не поддается лечению современными антигипертензивными препаратами [1]. Резистентная АГ – состояние, при котором, несмотря на адекватную комбинированную терапию из минимум трех антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, пациенту не удается достичь целевого уровня артериального давления (АД) (< 140/90 мм рт. ст.) в течение более чем одного месяца либо АД может контролироваться лишь при использовании четырех или более антигипертензивных средств [1].

В последние годы в мировом научном сообществе возрос интерес к мозговому натрийуретическому пептиду (NT-proBNP) как маркеру сердечно-сосудистых заболеваний. Так, согласно ряду исследований, NT-proBNP может играть важную роль в развитии резистентной АГ [2–4]. Однако в представленных в литературе работах этот вопрос освещен

лишь косвенно, а данные о характере и механизмах связи NT-proBNP с резистентной АГ противоречивы. Роль мозгового натрийуретического пептида в повышении АД оценить однозначно сложно. С одной стороны, более высокая концентрация NT-proBNP в сыворотке крови служит надежным маркером повреждения сердца, вызванного повышенным АД, с другой стороны, снижение риска развития АГ ассоциируется с генетически повышенными концентрациями BNP или NT-proBNP [5].

Цель исследования – определить роль мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в формировании резистентной артериальной гипертензии.

Задачи исследования: сопоставить уровни NT-proBNP у пациентов с резистентной и нерезистентной АГ; оценить ассоциации NT-proBNP с клинико-лабораторными показателями при резистентной АГ; изучить влияние базисной антигипертензивной терапии на уровень NT-proBNP при резистентной АГ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Протокол исследования (№ 28) одобрен ЛЭК данного учреждения. Все пациенты подписали форму информированного согласия. Исследование проведено по типу «случай – контроль» (*рисунок*). В группу случая вошли 40 пациентов с верифицированной резистентной АГ, группу контроля составили 30 лиц с диагнозом АГ.

Критерии включения в группу случая:

1. Подтвержденный диагноз «резистентная артериальная гипертензия»;
2. Подписанное информированное согласие.

Критерии включения в группу контроля:

1. Подтвержденный диагноз «артериальная гипертензия»;
2. Подписанное информированное согласие.

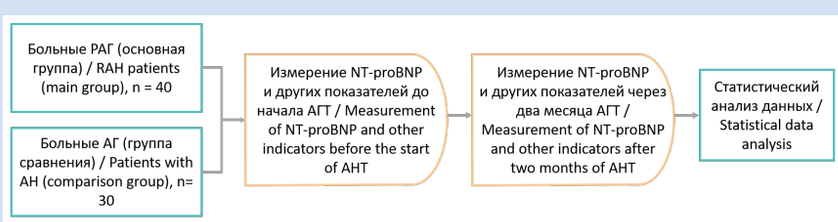
Критерии исключения:

1. Пациенты моложе 18 лет;
2. Пациенты с вторичной АГ;
3. Пациенты с кажущейся АГ из-за синдрома «белого халата»;
4. Отсутствие приверженности пациента лечению;
5. Наличие терапевтической инерции;
6. Женщины в период беременности или лактации;
7. Подтвержденный диагноз гипертонической болезни в тяжелой форме (систолическое АД >180 мм рт. ст., диастолическое АД >110 мм рт. ст.);
8. Документально подтвержденные случаи транзиторной ишемической атаки, инсульта, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда в течение 6 мес. до скрининга;
9. Неконтролируемые симптоматические аритмии, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с застойными явлениями (III–IV класс по NYHA);
10. Тяжелая степень почечной недостаточности;
11. Сахарный диабет I типа;
12. Пациенты, работающие в ночные смены;
13. Наличие противопоказаний к применению базисной гипотензивной терапии.

Всем пациентам проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование до стандартизации терапии и спустя два месяца приема стандартизированной базисной антигипертензивной терапии. Стандартизация – назначение препаратов базисных групп антигипертензивной терапии согласно клиническим рекомендациям в максимально переносимых дозировках. В исследовании проанализированы следующие показатели пациентов: пол, возраст, вес, рост, уровень АД, пульс, показатели общего и биохимического анализов крови, данные электро- и эхокардиографии, ультразвукового исследования внутренних органов, уровень NT-proBNP, лекарственный анамнез до начала исследования.

Необходимо отметить, что минимальная граница чувствительности диагностического анализатора для измерения уровня NT-proBNP составила 51 пг/мл.

Полученные результаты обработаны с помощью системы программирования Python с модулями scipy, scikit-learn, pandas. Уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят равным $p < \alpha$, где $\alpha = 0{,}05$. Описательная статистика представлена медианой, 25-м и 75-м процентилями. Тестирование показателей на принадлежность к нормальному распределению выполнено с помощью критерия Д'Агостино – Пирсона. Тест на различие показателей для групп пациентов с резистентной и нерезистентной АГ и АГ выполнен в зависимости от распределения показателей: при нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – U-критерий Манна – Уитни. Определение наличия линейных ассоциаций между показателями пациентов до и после стандартизации антигипертензивной терапии проведено с использованием таблиц сопряженности и критерия



Дизайн исследования
Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия; РАГ – резистентная артериальная гипертензия.*
Study design
Note: *AHT – antihypertensive therapy; AH – arterial hypertension; RAH – resistant arterial hypertension.*

хи-квадрат Пирсона. В случае четырехпольных таблиц сопряженности применена поправка Йетса на непрерывность. Сила линейных ассоциаций между исследуемыми показателями определена путем расчета коэффициента корреляции Пирсона.

Поиск многомерных линейных ассоциаций в группе случая до и после стандартизации антигипертензивной терапии выполнен с помощью факторного анализа. Число выделяемых факторов определено по методу Кайзера. Матрица компонентов построена с использованием вращения по методу «Варимакс». Пригодность данных к факторному анализу проверена при помощи меры выборочной адекватности Кайзера – Мейера – Олкина (КМО) и критерия сферичности Бартлетта. Применение факторного анализа считалось рациональным при КМО ≥ 0,5.

Изучение полиномиальных связей в основной группе до и после стандартизации базисной антигипертензивной терапии выполнено с помощью регрессионного анализа по методу наименьших квадратов. Оценка точности регрессии произведена с помощью коэффициента парной детерминации и критерия Фишера. Для поиска нелинейных ассоциаций до и после стандартизации антигипертензивной терапии применены методы машинного обучения. Поиск ассоциаций между клинико-лабораторными показателями и NT-proBNP выполнен с помощью регрессионных моделей: логистическая регрессия и случайный лес. Для обучения моделей использованы показатели пациентов до стандартизации базисной антигипертензивной терапии. Оценка точности моделей осуществлена методом кросс-валидации. Оценка важности отдельных признаков выполнена с помощью обратного анализа моделей машинного обучения. При проверке связи относительно высокого уровня NT-proBNP и наличия резистентной АГ «относительно высокий» уровень NT-proBNP определен как превышающий 75-й процентиль.

Результаты

По результатам клинического обследования пациентов (табл. 1) уровень систолического АД был статистически значимо выше в группе пациентов с резистентной АГ. Уровни диастолического АД и

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1. Characteristics of patients

Показатель / Parameter	Пациенты с резистентной АГ / Patients with RAH, n = 40	Пациенты с АГ / Patients with AH, n = 30	p
Пол, мужской / Sex, male, n (%)	19 (47)	14 (47)	0,13
Возраст, лет / Age, years	60,5 (57,3–67,4)	64,0 (56,0–70,0)	0,81
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2	34,8 (30,3–37,6)	37,2 (29,0–38,6)	0,59
САД сидя, мм рт. ст. / Sitting SBP, mmHg	156,5 (150,3–162,8)	151,0 (143,0–153,0)	0,042*
ДАД сидя, мм рт. ст. / Sitting DBP, mmHg	91,5 (87,5–95,0)	89,0 (84,0–92,0)	0,29
САД стоя, мм рт. ст. / Standing SBP, mmHg	161,0 (152,3–171,8)	152,0 (147,0–163,0)	0,035*
ДАД стоя, мм рт. ст. / Standing DBP, mmHg	97,5 (90,75–103,75)	94,0 (86,0–101,0)	0,54
ЧСС, уд/мин / HR, bpm	72,0 (67,5–80,5)	76,0 (71,0–83,0)	0,15
Курение, да / Smoking, yes	3 (8%)	2 (6%)	0,67
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,9 (4,2–5,9)	5,1 (4,2–5,9)	0,86
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/L	1,3 (1,0–1,5)	1,4 (1,3–1,5)	0,10
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	1,8 (1,3–2,2)	1,4 (1,0–1,9)	0,40
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/L	2,9 (2,2–3,8)	2,9 (2,2–3,4)	0,93
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L	78,7 (62,0–87,8)	73,0 (60,0–86,0)	0,71
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/L	142,0 (141,0–143,5)	143,0 (142,0–144,0)	0,07
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/L	3,7 (3,5–4,1)	4,4 (4,7–4,2)	0,23
CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2 / mL/min/1.73m^2	84,0 (79,5–93,5)	81,0 (72,0–100,0)	0,90
NT-proBNP, пг/мл / pg/mL	112,0 (60,5–214,3)	128,0 (84,0–257,0)	0,48
АЛТ, ед./л / ALT, units/L	24,0 (17,5–36,5)	20,0 (16,0–33,0)	0,42
АСТ, ед./л / AST, units/L	26,1 (17,0–25,5)	20,0 (16,0–25,0)	0,35
ДД I тип / DD type I, n (%)	35 (87%)	21 (71%)	0,15

Примечание: *показатели представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль); * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДД – диастолическая дисфункция; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; CKD-EPI – скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.*
Note: *indicators are presented in the form of "median (25% percentile – 75% percentile)"; * statistically significant difference; AH – arterial hypertension; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; CKD-EPI – glomerular filtration rate; DBP – diastolic blood pressure; DD – diastolic dysfunction; HDL – high-density lipoprotein; HR – heart rate; LDL – low-density lipoprotein; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; RAH – resistant arterial hypertension; SBP – systolic blood pressure.*

NT-proBNP также были выше в группе случая, но различия не являлись статистически значимыми. Необходимо отметить, что исследуемые группы не различались по наличию диастолической дисфункции левого желудочка.

По результатам исследования различий в типах антигипертензивных препаратов до стандартизации лечения (табл. 2) не определено. В основной группе частота назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов бета-адренорецепторов, диуретиков и блокаторов кальциевых каналов выше, чем в группе сравнения. При это различия не были статистически значимыми.

Проверена гипотеза о наличии связи между относительно высоким NT-proBNP и резистентной АГ с использованием критерия хи-квадрат. Так, определена сопряженность данного показателя с резистентной АГ после стандартизации лечения (p = 0,0025).

По данным литературы [1, 6], АД, индекс массы тела и пол могут ассоциироваться с уровнем NT-proBNP. Для определения данных связей проведено тестирование с помощью критерия хи-квадрат, которое показало, что NT-proBNP не сопряжен с полом, но связан с индексом массы тела в основной группе (p = 0,02) и группе сравнения (p = 0,02) до стандартизации антигипертензивной терапии.

Как до, так и после стандартизации базисной терапии исследуемые группы статистически значимо различались по показателям систолического АД (см. табл. 1). Несмотря на то что различия в антигипертензивной терапии в сравниваемых группах отсутствовали до стандартизации лечения, уровень систолического АД среди лиц с АГ в среднем составил 151,5 мм рт. ст., что свидетельствует об отсутствии его контроля в данной группе. Вероятно, это связано с низкими приверженностью пациентов лечению и качеством препаратов или неверным расчетом дозировок [6–8].

До стандартизации базисной антигипертензивной терапии не удалось выявить линейных ассоциаций NT-proBNP и резистентной АГ, а также NT-proBNP и показателей АД (табл. 3). При этом с помощью методов машинного обучения получена нелинейная регрессионная связь между уровнем NT-proBNP и наличием резистентной АГ (табл. 4). Необходимо отметить, что уровень NT-proBNP в исследуемых группах до стандартизации терапии статистически значимо не различался.

Для анализа характера связи NT-proBNP и резистентной АГ рассмотрены его ассоциации с другими клинико-лабораторными показателями (табл. 5.1, 5.2, 6).

По результатам факторного анализа также обнаружена прямая ассоциация NT-proBNP с возрастом (табл. 7).

Таблица 2. Лекарственный анамнез до стандартизации терапии
Table 2. Drug history before standardized therapy

Антигипертензивные препараты / Antihypertensive drugs	Резистентная АГ / RAH, n = 40	АГ / AH, n = 30	p
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors, n (%)	25/40 (63)	9/30 (30)	0,98
Блокаторы бета-адренорецепторов / Blockers of b-adrenergic receptors, n (%)	18/40 (45)	8/30 (26)	0,12
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor antagonists, n (%)	13/40 (32)	13/30 (43)	0,80
Диуретики / Diuretics, n (%)	40/40 (100)	14/30 (46)	0,07
Блокаторы кальциевых каналов / Calcium channel blockers, n (%)	17/40 (43)	4/30 (13)	0,16

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.*
Note: *ACE – angiotensin-converting-enzyme; AH – arterial hypertension; RAH – resistant arterial hypertension.*

Таблица 3. Ассоциация показателей артериального давления и NT-proBNP
Table 3. Association between arterial pressure and NT-proBNP

Временной период / Time period	Показатель давления / Pressure index	Резистентная АГ / RAH, p	АГ / AH, p
До стандартизации базисной гипотензивной терапии / Before standardized antihypertensive therapy	САД стоя / Standing SBP, mmHg	0,23	0,95
	ДАД стоя / Standing DBP, mmHg	0,64	0,33
	САД сидя / Sitting SBP, mmHg	0,71	0,95
	ДАД сидя / Sitting DBP, mmHg	0,26	0,33
После стандартизации базисной гипотензивной терапии / After standardized antihypertensive therapy	САД стоя / Standing SBP, mmHg	0,71	0,17
	ДАД стоя / Standing DBP, mmHg	0,26	0,01*
	САД сидя / Sitting SBP, mmHg	0,23	0,17
	ДАД сидя / Sitting DBP, mmHg	0,64	0,08

Примечание: ** статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление.*
Note: ** – statistically significant difference; AH – arterial hypertension; DBP – diastolic blood pressure; RAH – resistant arterial hypertension; SBP – systolic blood pressure.*

Таблица 4. Уровень NT-proBNP до и после базисной гипотензивной терапии
Table 4. Level of NT-proBNP before and after basic antihypertensive therapy

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
NT-proBNP у больных резистентной АГ, пг/мл / In RAH patients, pg/mL	112,0 (60,5–214,3)	60,0 (51,0–155,5)	0,03*
NT-proBNP у больных АГ, пг/мл / In AH patients, pg/mL	128,0 (84,0–257,0)	< 51,0 (< 51,0–51,0)	0,0001*

Примечание: *данные представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль); уровень достоверности p рассчитан с помощью критерия Уилкоксона; * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.*
Note: *data are presented in the form of "median (25%-percentile – 75%-percentile)"; p-value was calculated using the Wilcoxon test; * – statistically significant difference; AH – arterial hypertension; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; RAH – resistant arterial hypertension.*

Таблица 5.1. Корреляция NT-proBNP с показателями крови в основной группе
Table 5.1. Correlation between NT-proBNP and blood parameters in the main group

Показатель / Parameter		RBC	АЛТ / ALT	АСТ / AST	ЛПНП / HDL	K+	CREA	Na+	PLT	HGB
NT-proBNP до лечения / before treatment	r	–0,25	–0,03	0,05	–0,28	0,29	0,13	0,38	0,37	–0,47
	p	0,14	0,72	0,76	0,04	0,04	0,35	0,01	0,02	0,004
NT-proBNP после лечения / After treatment	r	–0,44	–0,37	–0,32	–0,10	0,41	0,38	0,42	0,47	–0,19
	p	0,014	0,04	0,04	0,57	0,02	0,03	0,02	0,01	0,31

Примечание: *r – коэффициент корреляции Пирсона; p – уровень достоверности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; CREA – креатинин; HGB – гемоглобин; K+ – калий; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты; RBC – эритроциты.*
Note: *r – Pearson correlation coefficient; p – level of significance; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; CREA – creatinine; HDL – low density lipoproteins; HGB – hemoglobin; K+ – potassium; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets; RBC – erythrocytes.*

Таблица 5.2. Корреляция NT-proBNP с показателями крови в группе сравнения
Table 5.2. Correlation between NT-proBNP and blood parameters in the comparison group

Показатель / Parameter		HGB	MCHC	ЛПНП / HDL	Chol	Na+	PLT	АЛТ / ALT	АСТ / AST
NT-proBNP до лечения / before treatment	r	–0,45	–0,48	–0,40	0,34	0,55	0,41	–0,10	–0,09
	p	0,06	0,04	0,11	0,70	0,02	0,10	0,69	0,97
NT-proBNP после лечения / after treatment	r	0,38	0,13	–0,05	–0,14	0,42	0,46	–0,36	–0,30
	p	0,39	0,46	0,75	–0,42	0.02	0,01	0,04	0,08

Примечание*: r – коэффициент корреляции Пирсона; p – уровень достоверности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; Chol – общий холестерин; HGB – гемоглобин; MCHC – показатель насыщения эритроцита гемоглобином; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты.*
Note: *r – Pearson correlation coefficient; p – level of significance; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; Chol – total cholesterol; HDL – low density lipoproteins; HGB – hemoglobin; MCHC – indicator of erythrocyte saturation with hemoglobin; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets.*

Таблица 6. Уровень натрия до и после стандартизации гипотензивной терапии
Table 6. Sodium levels before and after standardized antihypertensive therapy

Показатель / Parameter	До лечения / Before treatment	После лечения / After treatment	p
Уровень натрия у больных резистентной АГ, ммоль/л / Sodium level in RAH patients, mmol/L	142,0 (140,0–143,0)	143,0 (141,0–144,5)	0,19
Уровень натрия у больных АГ, ммоль/л / Sodium level in AH patients, mmol/L	143,0 (142,0–144,0)	143,0 (135,0–142,0)	0,0004*

Примечание: *данные представлены в виде медианы (25–75%-й процентиль), уровень достоверности p рассчитан с помощью критерия Уилкоксона; * статистически значимое различие; АГ – артериальная гипертензия.*
Note: *data are presented in the form of "median (25% percentile – 75% percentile)", p-value calculated using the Wilcoxon test; * – statistically significant difference; AH – arterial hypertension; RAH – resistant arterial hypertension.*

Таблица 7. Фактор, связанный с NT-proBNP после стандартизации гипотензивной терапии (объясняет 78% дисперсии)
Table 7. Factor associated with NT-proBNP after standardized antihypertensive therapy (explains 78% of variance)

	Возраст / Age	ИМТ / BMI	Retic	PLT	MCHC	HGB	Na+	NT-proBNP
F	–0,23	0,24	0,35	–0,47	–0,37	–0,78	–0,29	–0,82

Примечание: *в таблице представлен фактор, связанный с NT-proBNP (p < 0,01); F – фактор; ИМТ – индекс массы тела; HGB – гемоглобин; MCHC – показатель насыщения эритроцита гемоглобином; Na+ – натрий; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; PLT – тромбоциты; Retic – ретикулоциты.*
Note: *The table shows the factor associated with NT-proBNP (p < 0.01); F – factor; BMI – body mass index; HGB – hemoglobin; MCHC – mean erythrocyte hemoglobin concentration; Na+ – sodium; NT-proBNP – brain natriuretic peptide; PLT – platelets; Retic – reticulocytes.*

Обсуждение

Полученные результаты могут быть связаны с влиянием антигипертензивной терапии на уровень NT-proBNP в крови [9, 10]. Отсутствие стандартизации терапии в исследуемых группах могло привести к искажению существующих ассоциаций NT-proBNP в крови и других клинико-лабораторных показателей вследствие того, что каждая отдельная терапевтическая схема влияла на уровень NT-proBNP по-разному. Полученные при регрессионном анализе ассоциации более устойчивы к таким искажениям, поэтому их удалось обнаружить. Это предположение подтверждается тем, что после стандартизации антигипертензивной терапии были обнаружены линейные ассоциации NT-proBNP и наличия резистентной АГ, NT-proBNP и показателей АД в группе сравнения (см. табл. 3), а также тем, что обнаруженные нелинейные связи не претерпели существенных изменений после стандартизации лечения. Наличие резистентной АГ было ассоциировано с относительно высоким уровнем NT-proBNP (выше 75-го процентиля) после стандартизации терапии (см. табл. 4). Отметим, что при этом 75-й процентиль уровня NT-proBNP составил 117 пкг/мл, то есть не превышал нормальных значений. Так как NT-proBNP значимо снизился в обеих группах на фоне стандартизации терапии, причем в основной группе снижение было заметно ниже, мы можем предположить, что при резистентной АГ NT-proBNP хуже отвечает на антигипертензивную терапию, чем при АГ [9, 11]. Необходимо учитывать, что полученные данные не позволяют утверждать, что с наличием резистентной АГ ассоциирован уровень NT-proBNP выше нормы, как показано в некоторых исследованиях [7, 8].

В первую очередь, стоит отметить прямую связь NT-proBNP и натрия в крови в обеих исследуемых группах (см. табл. 5.1, 5.2). Данная связь наблюдалась как до, так и после стандартизации терапии. Эта ассоциация обусловлена физиологической ролью NT-proBNP в механизмах натрийуреза для поддержания объема циркулирующей крови [2]. Также заметим, что уровень натрия в основной группе на фоне антигипертензивной терапии, включавшей диуретик, статистически значимо не изменился в отличие от группы контроля (см. табл. 6). Это позволяет предположить, что у пациентов с резистентной АГ происходят нарушения водно-солевого обмена, что, возможно, связано с изменением конформации и функции натриевых каналов в канальцевом аппарате почек, что приводит к уменьшению экскреции натрия с мочой и задержке электролитов в сосудистом русле [3, 7].

В настоящем исследовании определена обратная связь NT-proBNP в крови с липопротеинами низкой плотности в обеих сравниваемых группах до стандартизации антигипертензивной терапии. Возможно, это связано с тем, что у пациентов обеих исследуемых групп были высокие показатели индекса массы тела, что свидетельствует о преобладании лиц с избыточной массой тела и ожирением I степени. Подтверждением этого является обнаружение прямой связи NT-proBNP и индекса массы тела в двух группах до стандартизации терапии, а также многомерной связи NT-proBNP и индекса массы тела в основной группе после стандартизации терапии (см. табл. 7). Известно, что избыточная масса тела модулирует натрийурез и повышает клиренс NT-proBNP [2]. Таким образом, уровень NT-proBNP может быть опосредованно индексу массы тела связан с дислипидемией, также ассоциированной с ожирением [2]. Необходимо отметить, что преобладание избыточной массы тела в группе резистентной АГ объясняет то, что средний уровень NT-proBNP оказался в пределах нормы, тогда как в литературе сообщалось об ассоциации повышенного уровня NT-proBNP и резистентной АГ [3, 5].

Обнаруженная в группе случая при факторном анализе прямая ассоциация NT-proBNP с возрастом может быть обусловлена наличием ремоделирования миокарда, проявляющимся диастолической дисфункцией левого желудочка I типа. При этом в отличие от исследования [3, 5], в котором показана ассоциация повышенного NT-proBNP с диаметром левого предсердия при резистентной АГ, в настоящей работе пациенты имели не более чем начальную степень диастолической дисфункции левого желудочка и, как следствие, значительно меньший уровень NT-proBNP в крови.

Прямая ассоциация между NT-proBNP и калием в группе резистентной АГ до и после стандартизации терапии, вероятно, является альдостерон-опосредованной. Известно, что, NT-proBNP связан с альдостероном, который активирует канальцевую секрецию калия в почках [12]. Так как в основной группе наблюдался пониженный или проходящий по нижней границе нормы уровень калия, можно сделать предположение о наличии повышенного уровня альдостерона, не подходящего под критерии первичного гиперальдостеронизма. Такой уровень альдостерона в плазме крови способен вызвать гиперактивацию компонентов РААС, расположенных в определенных областях ствола головного мозга, в результате чего возможна активация САС [6, 12].

Вследствие воздействия стандартизированной антигипертензивной терапии уровень NT-proBNP статистически значимо изменился в обеих исследуемых группах, при этом в группе резистентной АГ изменения были менее выраженны. Таким образом, можно сделать вывод, что выбранная терапия приводит к снижению уровня NT-proBNP, однако в случае резистентной АГ она менее эффективна. Это может быть вызвано характерной для данного со-

стояния повышенной жесткостью стенок сосудов, которая может сопровождаться десенсибилизацией рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, что, вероятно, приводит к ухудшению терапевтического ответа [3, 7, 13]. В частности, в основной группе в меньшей степени снизилось АД, с уровнем которого, как показано выше, ассоциирован NT-proBNP.

Заключение

До стандартизации базисной гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в крови у пациентов с резистентной и нерезистентной АГ статистически значимо не отличался ($p = 0,48$), при этом в первом случае уровень систолического АД был статистически значимо выше ($p = 0,039$). Это свидетельствует о том, что в группе АГ, возможно, была назначена нерациональная гипотензивная терапия.

При резистентной АГ выявлены прямая ассоциация NT-proBNP и натрия в сыворотке крови ($r = 0,38$; $p = 0,01$), отражающая нарушения водно-солевого обмена из-за изменения функции натриевых каналов в канальцевом аппарате почек, а также прямая ассоциация NT-proBNP и индекса массы тела ($r = 0,32$; $p = 0,02$), обусловленная нарушениями липидного обмена и дисфункцией натрийуреза.

При факторном анализе обнаружены связь NT-proBNP и возраста ($p < 0,01$), обусловленная ремоделированием миокарда, проявляющимся диастолической дисфункцией по релаксационному типу, а также прямая, предположительно альдостерон-опосредованная, связь NT-proBNP с калием в сыворотке крови ($r = 0,29$; $p = 0,04$), свидетельствующая о возможной гиперактивации компонентов РААС и САС.

После стандартизации гипотензивной терапии уровень NT-proBNP в обеих группах снизился ($p = 0,03$; $p = 0,0001$), однако в группе РАГ снижение было менее выраженно. Уровень NT-proBNP после стандартизации терапии в группе резистентной АГ оказался выше ($p < 0,0001$), чем в группе нерезистентной АГ, при этом относительно высокий уровень NT-proBNP был прямо ассоциирован с наличием резистентной АГ ($p = 0,0025$).

Таким образом, в настоящем исследовании выявлены значимые ассоциации уровня NT-proBNP в крови с маркерами тяжести течения резистентной АГ. Вероятно, это определяет неконтролируемое течение данного состояния – десенсибилизацию рецепторов, регулирующих сосудистый тонус, нарушение липидного обмена и дисфункцию натрийуреза.

Конфликт интересов

А.Я. Панарина заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Ю. Николаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шилова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Лифшиц заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2 и бюджетной темы НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Информация об авторах

Панарина Анна Ярославовна, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, врач-кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

Николаев Константин Юрьевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией неотложной терапии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры внутренних болезней института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

Author Information Form

Panarina Anna Ya., Junior Researcher at the Laboratory for Personalized Medicine, Cardiologist at the Federal State Budgetary Institution “Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7041-5071

Nikolaev Konstantin Yu., PhD, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Internal Diseases, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4601-6203

Шилова Анжелика Валерьевна, студентка 6-го курса медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6356-348X

Лифшиц Галина Израилевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией персонализированной медицины федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры внутренних болезней института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

Shilova Angelika V., 6th year student, Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6356-348X

Lifshits Galina I., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution “Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Internal Diseases, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk National Research State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9048-7710

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi.10.15829/1560-4071-2020-3-3786

2. Jordan J., Birkenfeld A.L., Melander O., Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. Hypertension. 2018;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081

3. Turkoglu E.I., Kircicegi Cıcekdag E.C. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. Clin Exp Hypertens. 2019;41(6):505-510.doi: 10.1080/10641963.2018.1510945.

4. Ковалева А.Я., Лукинов В.Л., Лифшиц Г.И. Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022;26(1):66-72. doi:10.21688/1681-3472-2022-1-66-72

5. Türkoglu E.I., Şekercioglu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? EJCM 2019;7(2):66-71 doi: 10.32596/ejcm.galenos.2019.00009

6. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):568-577. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577

7. Аксенова А.В., Сивакова О.А., Блинова Н.В., Данилов Н.М., Елфимова Е.М., Кисляк О.А., Литвин А.Ю., Ощепкова Е.В., Фомин В.В., Чихладзе Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии по диагностике и лечению резистентной артериальной гипертонии. терапевтический архив. 2021; 93 (9): 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007

8. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертонии у русских и бурят. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(4):103-113. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.

9. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. ESC Heart Fail. 2020 Oct;7(5):2561-2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.

10. Wang B., Wang G.H., Ding X.X., Tang H.X., Zheng J., Liu B.C., Zhang X.L. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(3):300-308. doi: 10.1111/jch.14422

11. Bovee D.M., Visser W.J., Middel I., De Mik-van Egmond A., Greupink R., Masereeuw R., Russel F.G.M., Danser A.H.J., Zietse R., Hoorn E.J. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):650-662. doi: 10.1681/ASN.2019090905.

12. Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Белая О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2022; 10 (34): 33–43. doi: 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43.

13. Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Донирова О.С., Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учётом этнических различий. Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):66–71 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71

REFERENCES

1. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. 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)

2. Jordan J., Birkenfeld A.L., Melander O., Moro C. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. Hypertension. 2018;72(2):270-276. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081

3. Turkoglu E.I., Kircicegi Cıcekdag E.C. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. Clin Exp Hypertens. 2019;41(6):505-510.doi: 10.1080/10641963.2018.1510945.

4. Kovaleva A.Ya., Lukinov V.L., Lifshits G.I. Cognitive impairment in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2022;26(1):66-72. doi:10.21688/1681-3472-2022-1-66-72 (In Russian)

5. Türkoglu E.I., Şekercioglu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? EJCM 2019;7(2):66-71 doi: 10.32596/ejcm.galenos.2019.00009

6. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(4):568-577. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577 (In Russian)

7. Aksenova A.V., Sivakova O.A., Blinova N.V., Danilov N.M., Elfimova E.M., Kisliak O.A., Litvin A.Y., Oshchepkova E.V., Fomin V.V., Chikhladze N.M., Shelkova G.V., Chazova I.E. Russian Medical Society for Arterial Hypertension expert consensus. Resistant hypertension: detection and management. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (9): 1018–1029. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201007 (In Russian)

8. Kovaleva A.Y., Kokh N.V., Voronina E.N., E., Donirova O., Zelenskaya E., Slepukhina A., Lifshits G. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2020;24(4):103-113. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113. (In Russian)

9. Fouassier D., Blanchard A., Fayol A., Bobrie G., Boutouyrie P., Azizi M., Hulot J.S. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. ESC Heart Fail. 2020 Oct;7(5):2561-2571. doi: 10.1002/ehf2.12832.

10. Wang B., Wang G.H., Ding X.X., Tang H.X., Zheng J., Liu B.C., Zhang X.L. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(3):300-308. doi: 10.1111/jch.14422

11. Bovee D.M., Visser W.J., Middel I., De Mik-van Egmond A., Greupink R., Masereeuw R., Russel F.G.M., Danser A.H.J., Zietse R., Hoorn E.J. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):650-662. doi: 10.1681/ASN.2019090905.

12. Kovalenko E.V., Markova L.I., Belaya O.L. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. International Heart and Vascular Disease Journal. 2022. 10 (34): 33–43. doi: 10.24412/2311-1623-2022-34-33-43. (In Russian)

13. Kovaleva A.Ya., Kokh N.V., Voronina E.N., Donirova O. S., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(10):66–71. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71 (In Russian)

Для цитирования: *Панарина А.Я., Николаев К.Ю., Шилова А.В., Лифшиц Г.И. Ассоциация уровня мозгового натрийуретического пептида с маркерами тяжести течения резистентной артериальной гипертензии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 27-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36*

To cite: *Panarina A.Ya., Nikolaev K.Yu., Shilova A.V., Lifshits G.I. Association between brain natriuretic peptide levels and markers of the severity of resistant arterial hypertension. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 27-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-27-36*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-37-44

АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА КТ-АНГИОПУЛЬМОНОГРАФИЮ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ЛЕГОЧНУЮ ЭМБОЛИЮ

В.В. Семенюта[1], А.В. Казаков[1], Э.Н. Авдеев[1], В.В. Ремняков[1], А.А. Киршин[1], Р.Р. Мусин[1], С.В. Анисимов[1], А.М. Осадчий[2]

[1] Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», ул. Ленина 87Б, Ижевск, Российская Федерация, 426009; [2] Санкт-петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», ул. Борисова, 9, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197706

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Разработан алгоритм отбора пациентов на проведение КТ-ангиопульмонографии при подозрении на легочную эмболию. Алгоритм основан на результатах лабораторной диагностики, ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей и эхокардиографии. Использование данного алгоритма позволяет надежно исключить легочную эмболию у 21,2% пациентов без выполнения КТ-ангиопульмонографии.

Цель	Разработать алгоритм для исключения легочной эмболии (ЛЭ) и отбора пациентов на проведение контрастной ангиопульмонографии с применением компьютерной томографии (КТ-АПГ) на основании результатов лабораторных и ультразвуковых исследований.
Материалы и методы	Исследование проведено на основе данных 113 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на легочную эмболию. Пациентам выполнены определение концентрации D-димера, эхокардиография, ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей, компьютерная томография легочных артерий с контрастным усилением.
Результаты	Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных в зависимости от наличия или отсутствия легочной эмболии. Определены значимые различия между группами по полу ($p = 0,008$) и возрасту ($p = 0,042$). Концентрация D-димера при наличии легочной эмболии оказалась значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Также при наличии легочной эмболии фракция выброса левого желудочка оказалась выше, чем при отсутствии эмболии ($p < 0,001$). По данным ультразвукового исследования у 59% пациентов с легочной эмболией обнаружены признаки острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что значимо чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Пациентам с признаками острого или ранее перенесенного тромбоза в глубоких венах нижних конечностей при подозрении на легочную эмболию рекомендуется проводить КТ-АПГ. При их отсутствии и концентрации D-димера менее 1 500 нг/мл можно с высокой степенью вероятности исключить легочную эмболию. В случаях, когда концентрация D-димера не превышает 10 000 нг/мл, а систолическое давление на легочной артерии не более 30 мм рт. ст., легочную эмболию также можно исключить. Во всех остальных случаях рекомендовано проведение КТ-АПГ.
Заключение	По результатам проведенного исследования разработан алгоритм исключения легочной эмболии и отбора пациентов на проведение КТ-АПГ, который позволяет повысить специфичность исследования с 45,1 до 57,3%. Алгоритм основан на показателе концентрации D-димера, а также результатах неинвазивной ультразвуковой диагностики. Таким образом, ультразвуковое исследование глубоких вен нижних конечностей и эхокардиография позволяют не только проводить дифференциальную диагностику с кардиальной патологией и другими причинами симптомов, но и могут стать основой для отбора пациентов на проведение КТ-АПГ.

Ключевые слова Легочная эмболия • Предтестовая диагностика • Алгоритм отбора пациентов

Поступила в редакцию: *10.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *03.07.2024;* ***принята к печати:*** *11.08.2024*

Для корреспонденции: *Вячеслав Владимирович Семенюта, semenyuta0@gmail.com; адрес: ул. Ленина 87Б, Ижевск, Российская Федерация, 426009*

Corresponding author: *Vyacheslav V. Semenyuta, semenyuta0@gmail.com; address: 87B, Lenina St., Izhevsk, Russian Federation, 426009*

ALGORITHM FOR SELECTING PATIENTS FOR PULMONARY ARTERY ANGIOGRAPHY IN CASE OF SUSPECTED PULMONARY EMBOLISM

V.V. Semenyuta[1], A.V. Kazakov[1], E.N. Avdeev[1], V.V. Remnyakov[1], A.A. Kirshin[1], R.R. Musin[1], S.V. Anisimov[1], A.M. Osadchiy[2]

[1] Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic "Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic", 87B, Lenina St., Izhevsk, Russian Federation, 426009; [2] St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Hospital No. 40 of the Kurortny district", Sestroretsk, 9, Borisova St., St. Petersburg, Russian Federation, 197706

Highlights

• We have developed an algorithm for selecting patients for CT pulmonary angiography in case of suspected pulmonary embolism. The algorithm is based on the results of laboratory studies, duplex ultrasound of the veins of the lower extremities and echocardiography. This algorithm makes it possible to reliably exclude pulmonary embolism in 21.2% of patients without performing CT pulmonary angiography.

Aim	To develop an algorithm for excluding pulmonary embolism and selecting patients for pulmonary angiography based on the results of laboratory and ultrasound studies.
Methods	The retrospective single-center study was conducted using the data of 113 patients admitted to the ICU with suspected pulmonary embolism. Patients underwent echocardiography and duplex ultrasound of the veins of both lower extremities, and computed tomography pulmonary angiography with contrast.
Results	We carried out comparative analysis of clinical and anamnestic data depending on the presence of pulmonary embolism. There were significant differences between the groups by gender ($p = 0.008$) and age ($p = 0.042$). The concentration of D-dimer in the group with pulmonary embolism was significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). Moreover, the left ventricular ejection fraction was higher in the group with pulmonary embolism compared to controls ($p < 0.001$). According to ultrasound data, 59% of patients with pulmonary embolism showed signs of acute deep vein thrombosis of the lower extremities, which was significantly more common compared to the control group ($p < 0.001$). Pulmonary angiography should be recommended to patients with suspected pulmonary embolism and signs of prior or acute deep vein thrombosis. In the absence of these signs and a D-dimer concentration of less than 1 500 ng/mL, pulmonary embolism can be reliably excluded. In cases where the concentration of D-dimer is less than 10 000 ng/mL and pulmonary artery systolic pressure is no more than 30 mmHg, then pulmonary embolism can be excluded as well. In all other cases, we recommend to perform pulmonary angiography.
Conclusion	We have developed an algorithm for excluding pulmonary embolism and selecting patients for pulmonary angiography. The algorithm makes it possible to increase the specificity of the study from 45.1% to 57.3%. The algorithm is based on the concentration of D-dimer and the results of noninvasive ultrasound diagnostics. Ultrasound examination of the deep veins of the lower extremities and echocardiography allow differential diagnosis of cardiac pathology and other causes of symptoms. Moreover, these methods can become the basis for the selection of patients for pulmonary angiography.

Keywords	Pulmonary embolism • Pulmonary angiography • Pre-test diagnostics • Patient selection algorithm

Received: *10.06.2024;* ***received in revised form:*** *03.07.2024;* ***accepted:*** *11.08.2024*

Список сокращений

КТ-АПГ – контрастная ангиопульмонография с применением компьютерной томографии

ЛЭ – легочная эмболия

Введение

Диагностика легочной эмболии (ЛЭ) может быть затруднительна из-за отсутствия патогномоничных симптомов и специфических лабораторных и функциональных признаков [1]. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой легочной эмболии, методом выбора, позволяющим надежно

подтвердить и/или исключить диагноз, является контрастная ангиопульмонография с применением компьютерной томографии (КТ-АПГ) [2].

Гипертестирование на ЛЭ давно признано серьезной проблемой. Для ее решения предлагалось использование множества различных шкал и правил, в том числе прошедших внешнюю проверку [3–5]. Валидированные диагностические алгоритмы часто применяют неправильно или они могут полезны только отдельным подгруппам пациентов, что также приводит к чрезмерному использованию КТ-АПГ [4]. В целом низкая специфичность предтестовых критериев, поиск ЛЭ у каждого пациента с одышкой, болью в груди или высокой концентрацией D-димера являются причиной высоких затрат и осложнений из-за необоснованного проведения данного исследования [2].

Одним из основных показателей предтестовой оценки служит концентрация D-димера. Чрезмерное использование теста на D-димер может иметь негативные последствия. С одной стороны, данный лабораторный показатель может способствовать более широкому скринингу и более частому выявлению потенциально тяжелого заболевания. Однако оценка D-димера изолированно от клинической картины, а также высокий уровень ложноположительных результатов могут привести к увеличению продолжительности пребывания пациентов в переполненных отделениях неотложной помощи и увеличению количества необоснованных трудоемких тестов [3].

Таким образом, рутинное выполнение КТ-АПГ является зачастую необоснованным, дорогостоящим и трудозатратным, а также рискованным для некоторых категорий пациентов. Выбор кандидата для контрастной визуализации обусловлен клиническим решением, основанным на опыте специалиста и результатах инструментально-лабораторных исследований [6]. Однако предтестовые критерии и алгоритмы диагностики ЛЭ не учитывают результаты инструментальных неинвазивных исследований. Алгоритмы, основанные на данных ультразвуковых исследований, могут стать промежуточным звеном между определением концентрации D-димера и проведением КТ-АПГ. В перспективе это может помочь снизить нагрузку на отделения неотложной помощи, а также повысить эффективность и обоснованность проведения КТ-АПГ.

Цель исследования – разработать алгоритм для исключения ЛЭ и отбора пациентов на КТ-АПГ на основании результатов лабораторных и ультразвуковых исследований.

Материалы и методы

Исследование включало данные 130 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с подозрением на легочную эмболию. При этом поводом для обращения были одышка (88%), слабость (59%), боль в груди (24%), кашель (7%) или гемоптизис (3%). У 13% пациентов симптомы развились в течение суток, 33% отмечали симптомы в течение недели, еще 15% пациентов считали себя больными более месяца. Также у 8 пациентов причиной направления в приемное отделение было только выявление повышенного D-димера на амбулаторном этапе при отсутствии других жалоб. Все пациенты в первую очередь были осмотрены врачом – сердечно-сосудистым хирургом. Тяжелое общее состояние было определено у 9% больных, состояние средней степени тяжести – у 14%, остальные 77% пациентов были в удовлетворительном состоянии. До проведения КТ-АПГ пациентам выполнены биохимический анализ крови с определением концентрации D-димера, эхокардиография и ультразвуковое дуплексное сканирование вен обеих нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены. Для верификации диагноза проведена КТ-АПГ. Для последующей обработки из базы данных были исключены 14 пациентов, которым не проводился анализ на D-димер, 3 пациента с тяжелой кардиальной патологией и фракцией выброса менее 35%. Таким образом, в анализ были включены данные 113 пациентов, среди которых у 62 (54,9%) диагноз ЛЭ исключен, у остальных 51 (45,1%) пациентов верифицирована острая легочная эмболия. При этом в 5 (9,8%) случаях определена эмболия на уровне ствола легочной артерии с наличием тромба «наездника», в 17 (33,3%) случаях – эмболия главных легочных артерий, в 23 (45,1%) случаях – эмболия долевых артерий, в 6 (11,8%) случаях – эмболия сегментарных артерий. При исключении легочной эмболии причиной симптомов явились нестабильная стенокардия (5 случаев), острый инфаркт миокарда (9 случаев), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (19 случаев), пневмония (11 случаев), гидроторакс (5 случаев), пароксизм фибрилляции предсердий (2 случая) и синдром слабости синусового узла (1 случай). У 10 пациентов не установлено альтернативного диагноза. В исследуемую выборку вошли 54 (47,8%) мужчины и 59 (52,2%) женщин. Средний возраст пациентов составил 65,2 ± 13,6 года (минимум – 25 лет, максимум – 94 года).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации ВМА (пересмотр 2013 г.). Объемы и виды оказания медицинской помощи для данного исследования не выходят за рамки принятых официальных клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи и не противоречат им. Перед выполнением медицинских вмешательств и до включения в исследование у всех участников (пациентов) было получено письменное добровольное информированное согласие на выполнение медицинских вмешательств и оказание медицинской помощи.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 12.0 (StatSoft, США). Соответствие распределения количественных переменных нормальному закону оценено с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Распределение в большинстве случаев значимо отличалось от нормального. Количественные переменные представлены в виде медианы (Median) и межквартильного интервала (Q1–Q3). Различия между группами оценены с использованием U-критерия Манна – Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей. Различия в таблицах сопряженности определены с помощью точного критерия Фишера. Для построения алгоритма диагностики использовано интерактивное автоматизированное дерево классификации. Пороговый уровень статистической значимости принят для $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты в исследуемой выборке были разделены на две группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия признаков легочной эмболии по результатам КТ-АПГ. Сравнительный анализ клинико-анамнестических характеристик, концентрации D-димера и результатов инструментальной диагностики представлен в *таблице*. Возраст пациентов с верифицированной легочной эмболией оказался несколько меньше ($p = 0,042$). Легочная эмболия статистически значимо чаще наблюдалась у женщин, чем у мужчин ($p = 0,008$). У пациентов с верифицированной ЛЭ концентрация D-димера оказалась статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). При сравнительном анализе размеров правых камер сердца, расчетного систолического давления на легочной артерии по данным эхокардиографии между группами не выявлено статистически значимых различий. Фракция выброса левого желудочка у пациентов с верифицированной эмболией оказалась несколько выше ($p < 0,001$). По данным ультразвукового исследования у 59% пациентов с верифицированной

Результаты сравнительного анализа клинико-анамнестических характеристик и инструментально-лабораторных показателей
Analysis of clinical and anamnestic characteristics and results of instrumental and laboratory studies

Показатель / Parameter	ЛЭ подтверждена / PE confirmed, n = 51	ЛЭ исключена / PE excluded, n = 62	p
Возраст, лет / Age, years, Median (Q1–Q3)	66 (52–72)	69 (62–75)	**0,042**
Мужской пол / Male, n (%)	17 (33)	37 (60)	**0,008**
Женский пол / Female, n (%)	34 (67)	25 (40)	
Концентрация D-димера, нг/мл / D-dimer concentration, ng/mL, Median (Q1–Q3)	8 712 (4 856–16 500)	2 052 (1 043–3 515)	**< 0,001**
Результаты эхокардиографии / Echocardiography			
Размер правого предсердия (min), мм / Right atrium size (min), mm, Median (Q1–Q3)	40 (38–44)	41 (37–46)	0,477
Размер правого предсердия (max), мм / Right atrium size (max), mm, Median (Q1–Q3)	50 (48–55)	53 (48–60)	0,080
Размер правого желудочка, мм / Right ventricle size, mm, Median (Q1–Q3)	38 (36–41)	37 (35–40)	0,197
Систолическое давление на легочной артерии, мм рт. ст. / Pulmonary artery systolic pressure, mmHg., Median (Q1–Q3)	40 (30–55)	42 (30–59)	0,969
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Median (Q1–Q3)	67 (63–69)	61 (53–67)	**< 0,001**
Результаты ультразвукового дуплексного исследования / Duplex ultrasound			
Посттромботические изменения в глубоких венах нижних конечностей / Post-thrombotic changes in the deep veins of the lower extremities, n (%)	13 (25)	13 (24)	1
Признаки острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей / Signs of acute deep vein thrombosis of the lower extremities, n (%)	30 (59)	4 (7)	**< 0,001**
Флотация тромба / Floating thrombus, n (%)	20 (49)	1 (8)	**0,009**
Уровень проксимальной границы тромба / The level of the proximal border of the thrombus			
Суральные вены / Sural veins, n (%)	5 (12)	8 (50)	0,003
Подколенная вена / Popliteal vein, n (%)	10 (23)	2 (13)	0,482
Поверхностная бедренная вена / Superficial femoral vein, n (%)	17 (40)	1 (6)	0,023
Общая бедренная вена / Common femoral vein, n (%)	7 (16)	2 (13)	1
Подвздошные вены / Iliac veins, n (%)	3 (7)	3 (19)	0,330
Нижняя полая вена / Inferior vena cava, n (%)	1 (2)	0 (0)	1

Примечание: *ЛЭ – легочная эмболия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *LV EF – left ventricular ejection fraction; PE – pulmonary embolism.*

ЛЭ обнаружены признаки острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а также у 25% пациентов верифицированы признаки хронического тромботического процесса на этапе реканализации. В то же время острый тромбоз глубоких вен выявлен только у 7% пациентов без ЛЭ ($p < 0,001$). Статистически значимо чаще тромбоз, ассоциированный с ЛЭ, имел проксимальную границу на уровне поверхностной бедренной вены (40 против 6% случаев; $p = 0,023$) и статистически значимо реже на уровне глубоких вен голени (12 против 50% случаев; $p = 0,003$). Также у пациентов с подтвержденной ЛЭ статистически значимо чаще наблюдалась флотация тромба (49 против 8% случаев; $p = 0,009$).

На основании результатов сравнительного анализа выполнено построение дерева классификации с использованием интерактивного автоматизированного алгоритма. Наиболее значимыми факторами, позволяющими с высокой точностью исключить ЛЭ на этапе предтестовой диагностики, оказались данные концентрации D-димера, ультразвукового исследования вен нижних конечностей, а также показатель расчетного систолического давления на легочной артерии по данным эхокардиографии. Результаты классификации представлены на рис. 1. Итоговый вид алгоритма отражен на рис. 2.

У пациентов с признаками острого или ранее перенесенного тромботического процесса в глубоких венах нижних конечностей при подозрении на легочную эмболию рекомендуется во всех случаях проводить КТ-АПГ (специфичность исследования 71,7%). При отсутствии признаков острого или ранее перенесенного тромботического процесса с концентрацией D-димера менее 1 500 нг/мл можно с высокой степенью вероятности исключить легочную эмболию (18 пациентов из 113; 15,9%). В случаях когда концентрация D-димера не превышает 10 000 нг/мл, рекомендуется провести оценку систолического давления на легочной артерии: при показателе ≤ 30 мм рт. ст. легочную эмболию также можно исключить (6 пациентов из 113; 5,3%). При уровне систолического давления на легочной артерии более 30 мм рт. ст. или концентрации D-димера более 10 000 нг/мл пациенту с подозрением на легочную эмболию рекомендовано проведение КТ-АПГ. Это позволяет повысить специфичность исследования с 45,1 до 57,3%.

Обсуждение

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов предложен алгоритм, согласно которому КТ-АПГ необходимо проводить всем пациентам с подозрением на ЛЭ и повышенной концентрацией D-димера, не учитывая при этом результаты ультразвукового исследования [2]. Данная рекомендация заставляет клиницистов выполнять исследования даже в том случае, когда ожидаемая вероятность положительного результата крайне низкая.

Использование предтестовых критериев, таких как правило PERC [3] и YEARS [4], дополненных результатами ультразвуковой диагностики, может

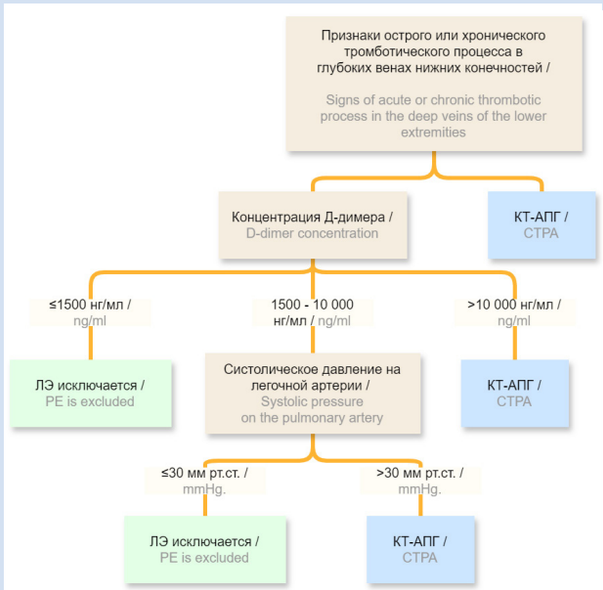


Рисунок 2. Алгоритм исключения ЛЭ и отбора пациентов на КТ-АПГ
Примечание: *КТ-АПГ – контрастная ангиопульмонография с применением компьютерной томографии; ЛЭ – легочная эмболия.*
Figure 2. Algorithm for excluding PE and selecting patients for CTPA
Note: *PE – pulmonary embolism; CTPA – Computed Tomography Pulmonary Angiography.*

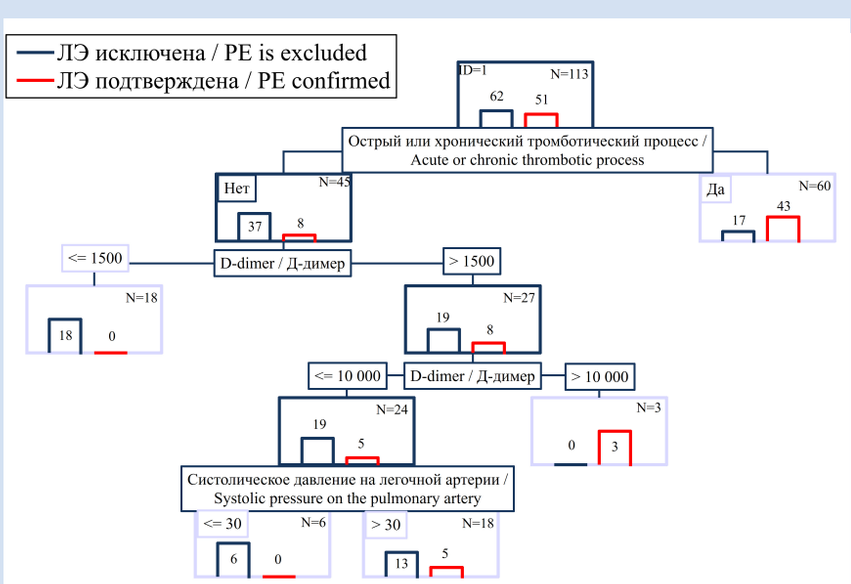


Рисунок 1. Результаты построения дерева классификации
Примечание: *ЛЭ – легочная эмболия.*
Figure 1. Results of the classification tree construction
Note: *PE – pulmonary embolism.*

помочь уменьшить время пребывания пациентов в отделениях неотложной помощи, снизить нагрузку на экстренную службу, повысить эффективность и обоснованность диагностики. Алгоритм, представленный в данном исследовании, позволяет на основании результатов ультразвукового исследования глубоких вен нижних конечностей, эхокардиографии и оценки концентрации D-димера с высокой достоверностью исключить легочную эмболию у 21,2% пациентов без выполнения КТ-АПГ, что в свою очередь дает возможность повысить эффективность и обоснованность исследования до 57,3% случаев (у 51 из 89 пациентов).

Однако представленное нами исследование проведено в условиях одного центра и на ограниченной по объему выборке. Также из исследования были исключены пациенты с тяжелой кардиальной патологией и фракцией выброса левого желудочка менее 35%, поскольку данная категория больных исходно является сложной в диагностическом плане. Для более точного использования предложенного алгоритма необходима внешняя валидация на независимой выборке. Возможно, по результатам внешней валидации потребуется модификация алгоритма с изменением пороговых значений или критериев отбора. На данном этапе алгоритм может помочь ориентироваться в неоднозначной клинической ситуации, однако пока не может быть основой для принятия решения.

Также очевидно, что ни один алгоритм принятия решения не является всеобъемлющим и не должен использоваться изолированно от других факторов, которые заставляют клинициста полагать, что легочная эмболия присутствует.

Заключение

По результатам проведенного исследования разработан алгоритм для исключения легочной эмболии и отбора пациентов на проведение КТ-АПГ, который позволяет значительно повысить эффективность и обоснованность применения исследования. Предложенный алгоритм основан на показателе концентрации D-димера, а также результатах неинвазивной ультразвуковой диагностики. Таким образом, ультразвуковое исследование глубоких вен нижних конечностей и эхокардиография позволяют не только проводить дифференциальную диагностику с кардиальной патологией и другими причинами симптомов, но и могут стать основой для отбора пациентов на проведение КТ-АПГ.

Конфликт интересов

В.В. Семенюта заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Казаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Н. Авдеев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Ремняков заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Киршин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Р. Мусин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.В. Анисимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Осадчий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Семенюта Вячеслав Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9402-3179

Казаков Антон Валерьевич, врач – сердечно-сосудистый хирург бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-7781-5328

Авдеев Эльдар Нурисламович, врач-рентгенолог бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5270-7663

Ремняков Валентин Викторович, врач-рентгенолог, заведующий отделением компьютерной томографии бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9845-2528

Author Information Form

Semenyuta Vyacheslav V., Cardiovascular Surgeon, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9402-3179

Kazakov Anton V., Cardiovascular Surgeon, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-7781-5328

Avdeev Eldar N., Radiologist, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5270-7663

Remnyakov Valentin V., Radiologist, Head of the Department of Computed Tomography, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9845-2528

Киршин Андрей Анатольевич, врач – сердечно-сосудистый хирург бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4525-0647

Мусин Рамиль Рафаилович, врач – сердечно-сосудистый хирург бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-8522-6415

Анисимов Сергей Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий хирургическим отделом бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики», Ижевск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5539-8322

Осадчий Андрей Михайлович, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Санкт-петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2406-942X

Kirshin Andrey A., Cardiovascular Surgeon, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4525-0647

Musin Ramil R., Cardiovascular Surgeon, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-8522-6415

Anisimov Sergey V., Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Surgery, Budgetary Healthcare Institution of the Udmurt Republic “Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”, Izhevsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5539-8322

Osadchiy Andrey M., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “City Hospital No. 40 of the Kurortny district”, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2406-942X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Красникова О.В., Немирова С.В., Медведев А.П., Гордецов А.С. Инфракрасная спектроскопия в дифференциальной диагностике тромбоэмболии легочных артерий. Современные технологии в медицине. 2020; 12 (3):64-70 doi: 10.17691/stm2020.12.3.08

2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ní Áinle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020; 41 (4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

3. Kline J.A., Mitchell A.M., Kabrhel C., Richman P.B., Courtney D.M. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with

suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2004; 2 (8):1247-1255. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x

4. Van der Hulle T., Cheung W.Y., Kooij S., Beenen L.F.M., van Bemmel T., van Es J., Faber L.M., Hazelaar G.M., Heringhaus C., Hofstee H., Hovens M.M.C., Kaasjager K.A.H., van Klink R.C.J., Kruip M.J.H.A., Loeffen R.F., Mairuhu A.T.A., Middeldorp S., Nijkeuter M., van der Pol L.M., Schol-Gelok S., Ten Wolde M., Klok F.A., Huisman M.V.; YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017; 390 (10091):289-297. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1

5. Kearon C., de Wit K., Parpia S., Schulman S., Afilalo M., Hirsch A., Spencer F.A., Sharma S., D'Aragon F., Deshaies J.F., Le Gal G., Lazo-Langner A., Wu C., Rudd-Scott L., Bates S.M., Julian J.A.; PEGeD Study Investigators. . Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to Clinical Probability. N Engl J Med. 2019; 381 (22):2125-2134. doi:10.1056/NEJMoa1909159

6. Rindi L.V., Al Moghazi S., Donno D.R., Cataldo M.A., Petrosillo N. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. Int J Infect Dis. 2022; 115:93-100. doi:10.1016/j.ijid.2021.11.038

REFERENCES

1. Krasnikova O.V., Nemirova S.V., Medvedev A.P., Gordetsov A.S. Infrared Spectroscopy in Differential Diagnosis of Pulmonary Embolism. Sovrem Tekhnologii Med. 2021;12(3):64-70. doi: 10.17691/stm2020.12.3.08. (In Russian)

2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P., Huisman M.V., Humbert M., Jennings C.S., Jiménez D., Kucher N., Lang I.M., Lankeit M., Lorusso R., Mazzolai L., Meneveau N., Ní Áinle F., Prandoni P., Pruszczyk P., Righini M., Torbicki A., Van Belle E., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020; 41 (4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

3. Kline J.A., Mitchell A.M., Kabrhel C., Richman P.B., Courtney D.M. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2004; 2 (8):1247-1255. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x

4. Van der Hulle T., Cheung W.Y., Kooij S., Beenen L.F.M., van Bemmel T., van Es J., Faber L.M., Hazelaar G.M., Heringhaus C., Hofstee H., Hovens M.M.C., Kaasjager K.A.H., van Klink R.C.J., Kruip M.J.H.A., Loeffen R.F., Mairuhu A.T.A., Middeldorp S., Nijkeuter M., van der Pol L.M., Schol-Gelok S., Ten Wolde M., Klok F.A., Huisman M.V.; YEARS study group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet. 2017; 390 (10091):289-297. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1

5. Kearon C., de Wit K., Parpia S., Schulman S., Afilalo M., Hirsch A., Spencer F.A., Sharma S., D'Aragon F., Deshaies J.F., Le Gal G., Lazo-Langner A., Wu C., Rudd-Scott L., Bates S.M., Julian J.A.; PEGeD Study Investigators. . Diagnosis of Pulmonary Embolism with D-Dimer Adjusted to Clinical Probability. N Engl J Med. 2019; 381 (22):2125-2134. doi:10.1056/NEJMoa1909159

6. Rindi L.V., Al Moghazi S., Donno D.R., Cataldo M.A., Petrosillo N. Predictive scores for the diagnosis of Pulmonary Embolism in COVID-19: A systematic review. Int J Infect Dis. 2022; 115:93-100. doi:10.1016/j.ijid.2021.11.038

Для цитирования: *Семенюта В.В., Казаков А.В., Авдеев Э.Н., Ремняков В.В., Киршин А.А., Мусин Р.Р., Анисимов С.В., Осадчий А.М. Алгоритм отбора пациентов на КТ-ангиопульмонографию при подозрении на легочную эмболию. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 37-44. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-37-44*

To cite: *Semenyuta V.V., Kazakov A.V., Avdeev E.N., Remnyakov V.V., Kirshin A.A., Musin R.R., Anisimov S.V., Osadchiy A.M. Algorithm for selecting patients for pulmonary artery angiography in case of suspected pulmonary embolism. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 37-44. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-37-44*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-45-51

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ IQ ПО ПРОГРЕССИВНЫМ МАТРИЦАМ РАВЕНА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ 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

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Представлены литературные данные об особенностях уровня IQ у детей с врожденным пороком сердца. Описаны результаты проведенного исследования уровня IQ у подростков с использованием прогрессивных матриц Равена.

Цель	Оценить уровень IQ у детей с врожденным пороком сердца (ВПС) в дооперационном периоде.
Материалы и методы	Проведено проспективное исследование уровня IQ по прогрессивным матрицам Равена у детей в возрасте 8–14 лет с септальными ВПС в дооперационном периоде на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.
Результаты	Среди 70 детей, вошедших в настоящее исследование, у 22 документирован дефект межжелудочковой перегородки, у 48 – дефект межпредсердной перегородки вторичного типа. Согласно проведенному тесту IQ по прогрессивным матрицам Равена, большая часть детей имели средний и ниже среднего интеллект (56 и 28% соответственно), самая низкая оценка (незаурядный интеллект) отмечена лишь в 16% случаев. При этом высоко развитого интеллекта и дефектной интеллектуальной способности не выявлено ни у одного из пациентов. С помощью логистической регрессии определены предикторные факторы, оказывающие влияние на низкий уровень IQ у пациентов с ВПС: неблагоприятный семейный анамнез, клиника сердечной недостаточности и коморбидный фон.
Заключение	Необходимо учитывать важность исследования когнитивных особенностей детей с ВПС для начала коррекции уже на этапе дооперационной подготовки.
Ключевые слова	Врожденный порок сердца • Хроническая сердечная недостаточность • Уровень IQ • Нейрокогнитивный статус

Поступила в редакцию: *01.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *12.08.2024;* ***принята к печати:*** *02.09.2024*

ASSESSMENT OF IQ LEVEL IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS USING RAVEN`S PROGRESSIVE MATRIXES

A.A. Rumyantseva[1], V.A. Kameneva[2]

[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 Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The review presents current literature data on the features of IQ level in children with congenital heart defects. The results of the assessment of IQ levels in children using Raven`s progressive matrices are described.

Для корреспонденции: *Александра Александровна Румянцева, Aleksandra_1505@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Aleksandra A. Rumyantseva, anikaa@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To assess IQ levels in children with congenital heart disease in the preoperative period.
Methods	The prospective study involved preoperative assessment of IQ level in children aged 8–14 years with septal defects using Raven`s progressive matrices at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
Results	Of the 70 children included in this study, 22 patients had a diagnosed ventricular septal defect (ASD), and 48 had a secundum ASD. According to the Raven`s progressive matrices test, the majority of children had average and below average intelligence (56% and 28%, respectively). Only 16% of patients had “high/extraordinary intelligence” score. It should be noted that no patients had “very high intelligence” and “very low intelligence” scores. Using logistic regression, we identified factors associated with the low IQ level in patients with congenital heart disease, these factors included: negative family history, clinical symptoms of heart failure and comorbidities.
Conclusion	Examination of the cognitive function of children with congenital heart diseases should be an important part of treatment in the preoperative period.
Keywords	Congenital heart disease • Chronic heart failure • IQ level • Neurocognitive status

Received: *01.07.2024;* ***received in revised form:*** *12.08.2024;* ***accepted:*** *02.09.2024*

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца

Введение

Отдаленные результаты лечения врожденных пороков сердца (ВПС) различными хирургическими методами все чаще привлекают внимание отечественных и зарубежных ученых. В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных качеству жизни детей с ВПС с акцентом на физическую активность и психоэмоциональную сферу [1, 2].

Когнитивный статус ребенка с врожденными заболеваниями сердечно-сосудистой системы до сих пор остается малоизученными, а представленные данные весьма противоречивы. Так, ученые из Университетской детской больницы Цюриха провели ряд исследований, доказывающих, что у детей с ВПС многие нарушения нервно-психического развития характеризуются дефицитом общих интеллектуальных способностей в сравнении с типично развивающимися сверстниками [3, 4]. Авторы предполагают, что низкие уровни IQ у данной когорты детей связаны в том числе с более высокой потребностью углубленных образовательных мероприятий ввиду особенностей кровообращения головного мозга (хроническая гипоксия из-за нарушений гемодинамики). Следовательно, оценка уровня IQ у детей с риском развития нервно-психических нарушений необходима для обеспечения своевременной реабилитации [5].

Появляется все больше доказательств того, что развитие мозга у пациентов с ВПС может отличаться от развития мозга условно здоровых детей. Это неправильное развитие может даже начаться внутриутробно из-за нарушения мозгового кровотока. В 2015 г. в Университетской медицинской клинике Лювена в Бельгии проведено исследование, согласно которому дети с ВПС часто испытывают трудности в учебе и повседневной жизни, связанные с задержкой нейрокогнитивного и интеллектуального развития, что в том числе влияет и на исполнительные функции, память, внимание [6]. В рамках исследования также проведен сравнительный анализ с контрольной группой, которую составили условно здоровые сверстники, который показал, что в группе детей с ВПС были хуже показатели по уровню развития памяти, интеллекта и зрительно-моторной реакции [6].

В ученой среде также идут о споры о вкладе самого порока сердца в развитие нейрокогнитивного статуса ребенка, его связи со степенью нарушения внутрисердечной гемодинамики и осложнениями, являющимися следствием основного заболевания.

Ученые Гентского университета в Бельгии провели сравнительный анализ шкалы интеллекта (Wechsler Intelligence Scale for Children, 3-е издание, голландская версия) и батареи нейропсихологических оценок (NEPSY) в группе детей с тетрадой Фалло и группе детей с ацианотичными врожденными пороками сердца [7]. Контрольную группу составили дети без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, дети с тетрадой Фалло показали нормальный уровень интеллектуального развития, при этом низкий уровень речевого развития. Кроме того, по сравнению со здоровой контрольной группой дети с тетрадой Фалло име-

ли значительно более низкие баллы расчетного IQ по полной шкале ($p < 0,05$), а также по доменам NEPSY «Язык» ($p < 0,01$) и сенсомоторному функционированию ($p < 0,01$). При этом существенных различий между группой детей с тетрадой Фалло и ацианотичными ВПС не выявлено [7].

Среди отечественной литературы данных об изолированном изучении уровня IQ у детей с ВПС не найдено. На базе Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева проведена диагностика нервно-психического развития детей 1–3 лет до и после кардиохирургического вмешательства, включая речевые и поведенческие навыки, которые были снижены у детей с ВПС в сравнении со здоровыми детьми в данной возрастной категории [8].

Таким образом, систематизированных данных о когнитивном развитии детей с ВПС в дооперационном периоде, данных об уровне IQ у указанной группы детей в зарубежной и отечественной литературе представлены в минимальных количествах. При этом опубликованные результаты весьма противоречивы. Все это свидетельствует о необходимости оценки когнитивной и интеллектуальной сферы жизни ребенка с ВПС для прогнозирования возможных рисков и своевременного начала реабилитационных мероприятий.

Цель исследования – оценить уровень IQ у детей с врожденным пороком сердца в дооперационном периоде.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) с 2020 по 2024 г. Исследование носило проспективный характер и включало изучение анамнеза пациента, клинической картины и гемодинамических характеристик, а также оценку уровня IQ по прогрессивным матрицам Равена.

Критериями включения служили возраст пациента (8–14 лет), септальный врожденный порок сердца, требовавший закрытия в условиях искусственного кровообращения. Критериями исключения были септальные пороки сердца, подходящие для рентгенэндоваскулярного закрытия, генетические болезни и сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на когнитивный статус ребенка.

Для изучения анамнеза ребенка использована медицинская документация, а именно «Медицинская карта стационарного больного» формы № 003/у и «Амбулаторная карта пациента» формы № 025/у. В указанных документах содержалась информация о социальных и материально-бытовых условиях проживания ребенка, течении беременности и родах, сопутствующей/фоновой патологии, статусе вакцинации. Оценка клинической картины включала определение степени хронической сердечной недостаточности, функционального класса и выраженности нарушения внутрисердечной гемодинамики по данным эхокардиографического исследования.

Для оценки уровня IQ использованы стандартные прогрессивные матрицы Равена [9]. Известны три варианта матриц Равена, при этом необходимо учитывать, что каждый из вариантов предназначен для диагностической работы с определенным контингентом испытуемых. Так, стандартные прогрессивные матрицы Равена предназначены для определения уровня умственного (интеллектуального) развития испытуемых в возрасте от 8 до 14 лет включительно, что позволило использовать данный вид матриц в настоящем исследовании.

Цветной вариант матриц (предназначенный для детей и пожилых) состоит из серий A, Ab, B, которые отличаются друг от друга уровнем сложности. В каждой серии представлены 12 матриц с пропущенными элементами, всего 36 заданий. Основная задача пациента – найти пропущенную картинку в каждом случае [9]. По результатам проведенного теста можно сделать заключение об особенностях интеллекта ребенка: высокоразвитый, незаурядный или средний интеллект, интеллект ниже среднего, дефектная интеллектуальная способность.

Все дети были включены в настоящее исследование после получения письменного согласия законных представителей, одобренного локальным этическим комитетом учреждения.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием методов общей и медицинской статистики в пакетах программ Statistica for WINDOWS, версия 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 17.5.3 (MedCalc Software Ltd, Бельгия) на персональном компьютере. Статистически значимыми считали показатели, у которых p-уровень не превышал 0,05, то есть нулевая гипотеза отвергалась при ошибке менее 5 %, что соответствует медико-биологическим исследованиям.

Результаты

В настоящем исследовании оценку уровня IQ удалось провести у 70 пациентов, при этом в 100% случаев у детей определены I стадия хронической сердечной недостаточности и II функциональный класс. Столь поздняя диагностика септальных врожденных пороков сердца была обусловлена тем, что не всем пациентам был проведен скрининг эхокардиографии в первые 3–6 мес. жизни ввиду отсутствия технической возможности на некоторых территориях Кузбасса. Поскольку данные виды пороков сердца долгое время могут протекать без выраженных проявлений сердечной недостаточности, показаний для проведения ультразвукового

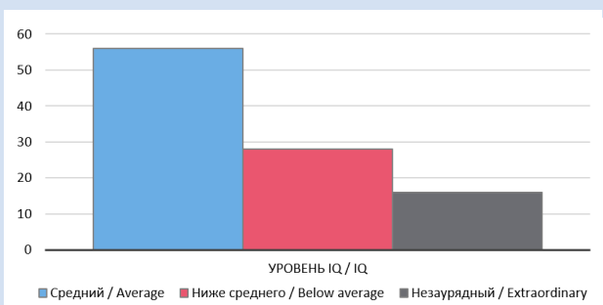
исследования сердца и консультации детского кардиолога в школьном возрасте не было. Структура врожденных пороков сердца представлена в табл. 1.

Согласно анализу амбулаторных карт пациентов, диспансерный учет выявлен по поводу следующих заболеваний: 3 пациента наблюдались у офтальмолога по поводу миопии разной степени выраженности, 2 пациента – у гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита (вне обострения на момент госпитализации), 5 детей – у ЛОР-врача и аллерголога по поводу поллиноза.

В рамках предоперационной подготовки всем детям в исследовании проведена оценка уровня IQ по цветным прогрессивным матрицам Равена. Данные теста IQ показали, что большая часть исследуемых детей имели средний и ниже среднего интеллект (56 и 28% соответственно), в то время как незаурядный интеллект отмечен лишь в 16% случаев. При этом высоко развитого интеллекта и дефектной интеллектуальной способности не выявлено ни у одного из пациентов. Статистической значимости между видами септальных пороков сердца также не обнаружено (*рисунок*).

С учетом полученных результатов теста Равена и наличия среди группы простых врожденных пороков сердца пациентов с интеллектом ниже среднего уровня и превалирования детей со средним уровнем интеллекта мы провели логистическую регрессию между уровнем IQ и факторами анамнеза, чтобы посмотреть, что же именно может прогнозировать низкое интеллектуальное развитие в данной когорте. Выявленные факторы риска можно рассматривать как предикторные, а знание о них поможет сформировать принципы когнитивной реабилитации ребенка с учетом его особенностей в будущем послеоперационном периоде. Такими факторами стали сопутствующая/фоновая патология, неблагоприятный «семейный портрет», клиника хронической сердечной недостаточности (табл. 2).

Положительные ассоциации получены для сопутствующей/фоновой патологии и клиники хронической сердечной недостаточности, отрицательная – с неблагоприятным «портретом семьи». Положительная связь указывает на то, что чем выше степень хронической сердечной недостаточности, тем ниже уровень IQ у ребенка с ВПС до операции на сердце. Наличие самой сопутству-



Результаты оценки уровня IQ по цветным прогрессивным матрицам Равена
Results of Raven's progressive matrices test

Таблица 1. Структура врожденных пороков сердца
Table 1. Types of congenital heart defects in patients

ВПС / CHD	Вид дефекта / Type of defect	
ДМЖП / VSD, n = 22 (32%)	Субаортальный / Subaortic, n = 14 (63%)	Множественные ДМЖП / Multiple VSD, n = 8 (37%)
ДМПП / ASD, n = 48 (68%)	Большой центральный дефект с отсутствием краев / Large opening in the center of septum, no edges, n = 31 (64%)	Дефект по типу перфорированной мембраны / Perforation of membrane, n = 17 (36%)

Примечание: *ВПС – врожденный порок сердца; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.*
Note: *ASD – atrial septal defect; CHD – congenital heart disease; VSD – ventricular septal defect.*

Таблица 2. Факторы риска развития низкого уровня IQ у детей с ВПС до оперативного лечения
Table 2. Risk factors for low IQ-level development in children with CHD before treatment

Показатель / Parameter	Бета-коэффициент / Beta coefficient	Стандартная ошибка бета-коэффициента / SE Beta coefficient	B-коэффициент / B coefficient	Стандартная ошибка B-коэффициента / SE B coefficient	p
Intercep	–	–	2,780	0,668	< 0,001
Сопутствующая/фоновая патология / Comorbid / underlying pathology	0,329	0,160	0,044	0,021	0,049
Неблагоприятный «семейный портрет» / Negative family history	–0,398	0,184	–0,502	0,232	0,038
Клиника ХСН / Clinical symtoms of CHF	0,364	0,160	0,189	0,083	0,030

Примечание: *ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *CHF – chronic heart failure, SE – standard error.*

ющей или фоновой патологии уже является фактором риска развития низкого интеллектуального развития в таком случае.

Отрицательная ассоциация определена с неблагоприятным «семейным портретом». К этому понятию были отнесены проживание в неблагоприятных материально-бытовых условиях, неполные семьи (отсутствие одного из членов семьи или наличие мачехи/отчима), а также наличие членов семьи, страдающих алкогольной зависимостью. Данные социального анамнеза были также внесены в медицинскую карту пациента и использованы в дальнейшем исследовании. Выявленная ассоциация указывает на то, что наличие перечисленных неблагоприятных условий негативно сказывается на интеллектуальном развитии детей.

Обсуждение

Для педиатра, как и любого врача детской специальности, крайне важна интеллектуальная сохранность ребенка, ведь именно это определяет его будущее, выбор профессии и становление в обществе. К сожалению, дети с ВПС страдают не только от хронической сердечной недостаточности, но имеют и особенности развития других компонентов здоровья, в том числе интеллектуального.

Анализ зарубежной литературы показывает, что большинство исследований нейрокогнитивного статуса проводится в послеоперационном периоде, где акцентируется внимание непосредственно на особенностях анестезиологического пособия и кардиохирургической техники. Однако в подобных исследованиях не учитывают изначальное влияние порока сердца на когнитивные особенности ребенка, ведь не все дети проходят радикальную коррекцию в периоде новорожденности или раннем детстве. Следовательно, отделить влияние имеющихся гемодинамических нарушений от хирургического и анестезиологического пособия достоверно нельзя.

Так, например, в Швейцарии проведено исследование небольшой когорты пациентов в возрасте 10 лет, которые в анамнезе имели радикальную коррекцию врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения, включавшее оценку нервно-психического развития и уровня IQ с применением методов нейровизуализации в виде МРТ головного мозга. Контрольной группой стали условно здоровые сверстники [10]. Результаты исследования показали, что уровень IQ был значительно снижен у детей с ВПС в сравнении с контрольной условно здоровой группой детей ($p = 0,02$), при этом дети с ВПС показали более низкие показатели при оценке рабочей памяти. Кроме того, по результатам МРТ, у детей с ВПС размер гиппокампа был значительно меньше такового в контрольной группе [10].

В нашем исследовании мы не применяли методы нейровизуализации и сравнение с контрольной условно здоровой группой пациентов, однако изученные данные позволили задуматься о необходимости данного сравнительного анамнеза в будущих исследованиях.

Французские ученые также сравнили 21 ребенка, у которого в анамнезе была радикальная коррекция транспозиции магистральных сосудов в неонатальном периоде, с условно здоровыми сверстниками. Средний возраст детей на момент исследования составил 7 лет и 4 мес. В исследовании были проведены нейропсихологические тесты с изучением исполнительных функций, которые оказались снижены у детей с ВПС в сравнении с условно здоровыми лицами такого же возраста [11].

Подобное исследование дооперационных пациентов проведено в Канаде: были изучены речевые навыки детей в возрасте 12–24 мес. с помощью теста Бейли. В исследование было включено 49 детей с ВПС бледного типа, результаты которого показали, что речевые навыки таких пациентов отличаются от имеющихся нормативных показателей [12]. В нашем исследовании мы не уделяли внимание речи как отдельной единице когнитивного развития. Однако речь является одной из главных когнитивных функций и задержка развития данного показателя интеллектуальной сферы позволяет задуматься о вовлечении всего когнитивного развития в целом, что и было подтверждено настоящим исследованием. В отечественной литературе встречается немного работ, посвященных изучению качества жизни детей с ВПС, при этом когнитивная сфера затронута лишь опосредованно.

В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева было проведено исследование качества жизни пациентов в до- и послеоперационном периоде. В исследовании приняли участие 215 детей совместно с родителями, при этом в 25% случаев родители считали жизнь их ребенка неполноценной. Если сравнивать до- и послеоперационные результаты, большинство родителей расценивали состояние своих детей как полное выздоровление, при этом в 52,3% случаев ответ был в пользу улучшения, но не выздоровления, а 16,8% респондентов посчитали, что состояние их детей не изменилось вовсе. При этом среди последних были дети, оперированные по поводу септальных пороков сердца, открытого артериального протока и поражения аортального клапана [13].

Изученные данные могут быть сопоставимы с результатами нашего исследования в отношении влияния не только оперативного вмешательства, но и самого порока сердца на качество жизни детей с ВПС, при этом когнитивный статус является неотъемлемой частью качества жизни.

Это же исследование указывает на то, что при оценке качества жизни выбранной когорты паци-

ентов лучшие показатели были получены среди детей, проживающих в полных семьях, посещающих учебной заведение, занимающихся физической культурой и не имеющих инвалидность [13].

Роль семейного анамнеза и его важности отмечена и в нашем исследовании, результаты которого показали, что в неблагоприятных условиях проживания дети имеют худшие показатели уровня IQ. Следовательно, вовлечение родителей в лечебный процесс является необходимым звеном полноценного выздоровления ребенка с ВПС. С другой стороны, возможность заниматься физической культурой и спортом имеют лишь те дети, у которых отсутствуют проявления сердечной недостаточности. Также нами продемонстрирована связь между клиникой и степенью хронической сердечной недостаточности и низким уровнем интеллектуального развития ребенка с ВПС.

Заключение

Оценка когнитивного статуса ребенка с врожденным пороком сердца является такой же неотъемлемой частью мониторинга, как и проведение стандартных инструментальных и клинических методов обследования. Своевременное выявление когнитивных дисфункций, в том числе сниженного уровня IQ, помогает заблаговременно начать восстановление данного компонента здоровья: так, применение методов предреабилитации в дооперационном периоде позволяет достичь наилучших результатов в отделанном послеоперационном периоде.

Конфликт интересов

А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Каменева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-28-00002, https://rscf.ru/project/23-28-00002/

Информация об авторах

Румянцева Александра А., кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Каменева Вероника А., доктор филологических наук, профессор заведующая кафедрой теории и методики преподавания гуманитарных дисциплин института образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Author Information Form

Rumyantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, 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, Head of the Department of Theory and Methods of Teaching Humanities, 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 и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВА – вклад в концепцию и дизайн 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 and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хайретдинова Т.Б., Хабибуллина А.Р. Реабилитационный потенциал детей, перенесших радикальную коррекцию септальных врожденных пороков сердца. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;6(72):35-40.

2. Цветкова Н.А., Бабаева Вера Александровна, Енгенова Милена Саввовна Особенности детско-родительского взаимодействия в семьях с детьми, имеющими врожденный порок сердца (ВПС). Национальная ассоциация учёных (НАУ). 2022;79-1:21-24. doi: 10.31618/nas.2413-5291.2022.1.79.594

3. O’Brien G. Defining learning disability: what place does intelligence testing have now? Dev. Med. Child Neurol. 2001;43(8):570-3. doi: 10.1017/s0012162201001037

4. Wieland J., Zitman F. G. It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. BJPsych Bull. 2016;40(4):204-6. doi: 10.1192/pb.bp.115.051490

5. Ehrler M., Latal B., Polentarutti S., von Rhein M., Held L., Wehrle F.M. Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: a study in patients with congenital heart disease. Pediatr Res. 2020;87(5):917-923. doi: 10.1038/s41390-019-0667-2

6. Sterken C., Lemiere J., Vanhorebeek I., Van den Berghe G., Mesotten D. Neurocognition after paediatric heart surgery: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2015;2(1). doi: 10.1136/openhrt-2015-000255

7. Miatton M., Wolf D., François K., Thiery E., Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007;133(2):449-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.006

8. Киселева М.Г. Особенности психического развития детей раннего возраста с врожденным пороком сердца. Азимут научных исследований: педагогика и психология. 2016;5 (4 (17): 358-361.

9. Равен Дж., Равен К., Корт Дж. Руководство для прогрессивных матриц Равена и словарных шкал. Пер. с англ., науч. ред. пер.: В. И. Белопольский. М.: Когнито-Центр, 2012.

10. Naef N., Ciernik A., Latal B., Liamlahi R.; Children's Heart and Development Research Group. Hippocampal volume and cognitive performance in children with congenital heart disease. Pediatr Res. 2023;94(1):99-102. doi: 10.1038/s41390-022-02457-2.

11. Calderon J., Bonnet D., Courtin C., Concordet S., Plumet M.H., Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. Dev Med Child Neurol. 2010;52(12):1139-44. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03735

12. Fourdain S., St-Denis A., Harvey J., Birca A., Carmant L., Gallagher A., Trudeau N.; CINC team. Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months. Eur J Paediatr Neurol. 2019;23(3):491-499. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.03.002

13. Бокерия А.А., Милиевская С.М., Крупянко М.Н., Неведрова М.Н. Качество жизни детей и подростков после хирургического лечения врожденных пороков сердца. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2015;94 (2): 31-37

REFERENCES

1. Hairetdinova T.B., Hairova A.R. Reabilitacionnyi potencial detey, perenecshih radicalnyu correctiu septalnih vrogdennih porokov serdca//Medicinskyi vestnic Bashcortastana.2017;6(72):35-40 (In Russian)

2. Tsvetkova N.A., Babaeva V.A., Engenova M.S. Features of child-parent interaction in families with children with congenial heart disease (CHD). National Association of Scientists (NAY).2022;79-1:21-24. doi: 10.31618/nas.2413-5291.2022.1.79.594 (in Russian)

3. O'Brien G. Defining learning disability: what place does intelligence testing have now? Dev. Med. Child Neurol. 2001;43(8):570-3. doi: 10.1017/s0012162201001037

4. Wieland J., Zitman F. G. It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. BJPsych Bull. 2016;40(4):204-6. doi: 10.1192/pb.bp.115.051490

5. Ehrler M., Latal B., Polentarutti S., von Rhein M., Held L., Wehrle F.M. Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: a study in patients with congenital heart disease. Pediatr Res. 2020;87(5):917-923. doi: 10.1038/s41390-019-0667-2

6. Sterken C., Lemiere J., Vanhorebeek I., Van den Berghe G., Mesotten D. Neurocognition after paediatric heart surgery: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2015;2(1). doi: 10.1136/openhrt-2015-000255

7. Miatton M., Wolf D., François K., Thiery E., Vingerhoets G. Intellectual, neuropsychological, and behavioral functioning in children with tetralogy of Fallot: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007;133(2):449-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.10.006

8. Kiseleva MG. Features of mental development of infants with congenital heart disease. Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology. 2016; 5(4 (17): 358-361. (in Russian)

9. Raven J., Raven J.C., Court, J. Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. Oxford Psychologists Press, 1996

10. Naef N., Ciernik A., Latal B., Liamlahi R.; Children's Heart and Development Research Group. Hippocampal volume and cognitive performance in children with congenital heart disease. Pediatr Res. 2023;94(1):99-102. doi: 10.1038/s41390-022-02457-2.

11. Calderon J., Bonnet D., Courtin C., Concordet S., Plumet M.H., Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries. Dev Med Child Neurol. 2010;52(12):1139-44. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03735

12. Fourdain S., St-Denis A., Harvey J., Birca A., Carmant L., Gallagher A., Trudeau N.; CINC team. Language development in children with congenital heart disease aged 12-24 months. Eur J Paediatr Neurol. 2019;23(3):491-499. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.03.002

13. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Krupyanko S.M., Nevedrova M.N.. Quality of life of teenagers after surgical treatment of congenital heart malformations. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2015; 94 (2): 31-37 (In Russian)

Для цитирования: *Румянцева А.А., Каменева В.А. Исследование уровня IQ по прогрессивным матрицам равена у детей с врожденным пороком сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 45-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-45-51*

To cite: *Rumyantseva A.A., Kameneva V.A. Assessment of IQ level in children with congenital heart defects using raven`s progressive matrixes. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 45-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-45-51*

УДК 616.132-007.271-053.3-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-52-65

БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ПЕРВИЧНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ И СТЕНТИРОВАНИЕ

К.А. Рзаева, И.А. Сойнов, А.Н. Архипов, Ю.Н. Горбатых, А.В. Богачев-Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

• Критическая коарктация аорты у новорожденных приводит к тяжелой перегрузке левого желудочка давлением, повреждению миокарда, что сопровождается высоким риском развития кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. Паллиативное стентирование перешейка аорты у новорожденных в критическом состоянии уменьшает частоту развития летальности в госпитальном периоде и позволяет подготовить пациента к радикальной хирургической коррекции порока.

Цель	Сравнить ближайшие и отдаленные результаты хирургической коррекции и паллиативного стентирования критической коарктации аорты у новорожденных.
Материалы и методы	Проведено одноцентровое ретроспективное исследование 85 новорожденных с критической коарктацией аорты, которым с 2008 по 2021 г. в отделении врожденных пороков сердца ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России выполнено хирургическое лечение порока. Исключены из исследования 11 пациентов. Все пациенты, вошедшие в исследование (74 пациента), были разделены на две группы: первичная хирургическая коррекция порока (n = 54; 73%) и паллиативное стентирование (n = 20; 27%). После PSM-анализа группы были сбалансированы по возрасту, весу, полу, площади поверхности тела и лактату. Отобраны 40 больных: по 20 человек в каждой группе. Статистически значимых отличий в исходных характеристиках между группами не обнаружено.
Результаты	Технический успех стентирования коарктации аорты составил 100%. Летальный исход в группе паллиативного стентирования зарегистрирован в 10% случаев, в то время как в группе первичной хирургической коррекции – в 55,5% случаев (p = 0,048). Осложнения в раннем послеоперационном периоде чаще отмечены в группе первичной хирургической коррекции. Отдаленные осложнения не различались между группами и имели одинаковую частоту развития.
Заключение	Паллиативное стентирование критической коарктации аорты сопровождается меньшей летальностью в госпитальном периоде в сравнении с первичной хирургической коррекцией (10 против 55,5% случаев, p = 0,048). Полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде явилась независимым фактором риска летального исхода (отношение рисков (ОР) 102, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,5–295, p < 0,01). Пациенты с критической коарктацией аорты после первичной хирургической коррекции демонстрировали более высокую частоту возникновения ранних послеоперационных осложнений в сравнении с паллиативным стентированием (80 против 40% случаев, p = 0,02). Единственным фактором риска полиорганной недостаточности (ОР 22,8, 95% ДИ 4,1–302, p = 0,03) и/или острой почечной недостаточности (ОР 17,6, 95% ДИ 1,3–238, p = 0,02) явилась первичная хирургическая коррекция порока. Основным фактором риска абдоминального синдрома стали операции в условиях искусственного кровообращения (ОР 19, 95% ДИ 4,8–280, p = 0,01). Отдаленные осложнения не различались между группами и имели одинаковую частоту возникновения.

Ключевые слова Коарктация аорты • Новорожденные • Паллиативное стентирование

Поступила в редакцию: *06.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *21.07.2024;* ***принята к печати:*** *15.08.2024*

Для корреспонденции: *Ксения Асифовна Рзаева, ksusha.rzaeva@yandex.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Kseniya A. Rzaeva, ksusha.rzaeva@yandex.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

COMPARISON OF IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF CRITICAL COARCTATION IN NEWBORNS: STENTING/PRIMARY SURGICAL CORRECTION

K.A. Rzaeva, I.A. Soynov, A.V. Arkhipov, Yu.N. Gorbatykh, A.V. Bogachev-Prokophiev

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

Highlights

• Critical aortic coarctation (CoA) in newborns leads to severe pressure overload of the left ventricle (LV), myocardial damage, which is accompanied by a high risk of cardiogenic shock and sudden cardiac death. Palliative stenting of the aortic isthmus in critically ill newborns reduces the incidence of mortality in the hospital period and makes it possible to prepare the patient for radical surgical correction of the defect.

Aim	To compare immediate and long-term results of palliative stenting and surgical correction of critical aortic coarctation in newborns.
Methods	The single-center, retrospective study was conducted at the National Medical Research Center named after Academician E.N. Meshalkin. From 2008 to 2021, the Department of Congenital Heart Diseases performed surgical treatment of 85 patients with critical aortic coarctation. 11 patients were excluded from the study. All patients included in the study (74 patients) were divided into two groups: palliative stenting (n = 20; 27%) and primary surgery (n = 54; 73%). After PSM analysis, the groups were balanced by age, weight, gender, body surface area and lactate. 40 patients were selected: 20 in each group. There were no significant differences between baseline characteristics between the groups.
Results	The technical success of aortic coarctation stenting was 100%. The lethal outcome in the stenting group was in 2 (10%) cases, while in the primary surgery group it was in 11 (55.5%) cases, p = 0.048. Complications in the early postoperative period were higher in the open surgery group. Long-term complications did not differ between groups and had an equal incidence of development.
Conclusion	Palliative stenting of critical aortic coarctation is associated with lower mortality during hospital stay compared with primary surgical correction (10% vs 55.5%, p = 0.048). Multiple organ failure in the early postoperative period is an independent risk factor (HR 102; 95% CI 3.5–295, p < 0.01) of death. Patients with critical aortic coarctation after primary surgical correction have a higher incidence of early postoperative complications in comparison with patients with palliative stenting (80% vs 40%, p = 0.02). The only risk factor for multiple organ failure (HR 22.8; 95% CI 4.1–302, p = 0.03) and/or acute renal failure (HR 17.6; 95% CI 1.3–238, p = 0.02) is primary surgical correction of the defect. The main risk factor for abdominal syndrome are patients operated with cardiopulmonary bypass (HR 19; 95% CI 4.8–280, p = 0.01). Long-term complications do not differ between groups and have an equal frequency of occurrence.

Keywords	Aortic coarctation • Newborns • Palliative stenting

Received: *06.06.2024;* ***received in revised form:*** *21.07.2024;* ***accepted:*** *15.08.2024*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал ОР – отношение рисков

Введение

Критическая коарктация аорты у новорожденных приводит к тяжелой перегрузке левого желудочка давлением, повреждению миокарда, что сопровождается высоким риском развития кардиогенного шока и внезапной сердечной смерти. В этом случае требуется экстренное хирургическое лечение. Окклюзия аорты во время радикальной коррекции порока может привести к прогрессированию дисфункции левого желудочка, а операции

с искусственным кровообращением связаны с системным воспалительным ответом, который может прогрессировать до синдрома полиорганной недостаточности и смерти. По данным литературы, стентирование коарктации аорты в качестве паллиативного метода является эффективным и безопасным способом коррекции порока в острый период [1, 2]. К сожалению, стентирование коарктации аорты у новорожденных не является окончательным вариантом лечения. На данный момент доступные (в основном коронарные) стенты не подходят для повторной дилатации до достижения оптимального диаметра по мере роста ребенка [3, 4]. Следовательно, стентирование коарктации аорты в качестве «моста» возможно в кардиохирургической практике с целью стабилизации состояния новорожденного и подготовки к радикальной хирургической коррекции. С учетом того что паллиативное стентирование перешейка аорты у новорожденных в критическом состоянии (как первый этап комбинированной коррекции порока) уменьшает частоту развития летальности в госпитальном периоде, **цель исследования** заключалась в сравнении ближайших и отдаленных результатов паллиативного стентирования (как первого этапа комбинированной коррекции порока) и первичной хирургической коррекции коарктации аорты у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы

Ретроспективное, одноцентровое, псевдорандомизированное исследование выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2008 по 2021 г. Всего за 13 лет в НМИЦ прооперированы 85 новорожденных с критической коарктацией аорты (рис. 1). Из исследования выбыли 11 пациентов согласно критериям исключения. Оставшиеся 74 пациента были разделены на две группы в зависимости от выполненного вмешательства: первичная хирургическая коррекция (n = 54; 73%) и паллиативное стентирование (n = 20; 27%). Для уменьшения влияния систематической ошибки отбора и потенциального смешения использован метод псевдорандомизации (propensity score matching). В модель были включены следующие предоперационные данные: пол, возраст, вес и площадь поверхности тела, уровень лактата. После уравнивания данных отобраны 40 пациентов: по 20 человек в каждой группе. Сравнивали клинико-демографические данные, непосредственные послеоперационные и отдаленные результаты.

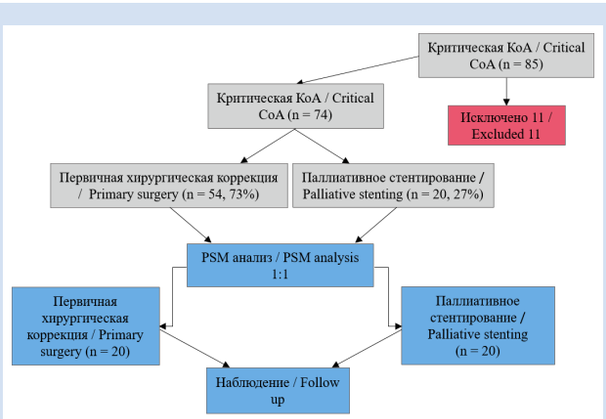


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: *КоА – коарктация аорты.*
Figure 1. Study design
Note: *CoA – coarctation of aorta.*

Первичной конечной точкой явилась летальность в госпитальном периоде. **Вторичные конечные точки:** острое повреждение почек, требующее перитонеального диализа, синдром полиорганной недостаточности и индекс кардиотонической поддержки.

Критерии включения: новорожденные с критической коарктации аорты.

Критерии исключения: новорожденные с единственным желудочком сердца, новорожденные с тяжелой патологией центральной нервной системы.

Характеристика пациентов

Средний возраст новорожденных составил 13 (6,5; 28) дней в группе первичной хирургической коррекции и 14 (7,5–26,5) дней в группе паллиативного стентирования. Медиана веса пациентов в обеих группах составила 3,3 кг (межквартильный интервал 2,7–3,7 кг). В общей группе преобладали мальчики – 23 (57,5%) против 17 девочек (42,5%) (рис. 1). В группе первичной хирургической коррекции данное соотношение составило 11 (55%) против 9 (35%), в группе паллиативного стентирования – 12 (60%) против 8 (40%) соответственно. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Смешение по признаку (confounding by indication), p = 0,54. После PSM-анализа группы сбалансировались. Статистически значимых различий в исходных клинических характеристиках между группами не обнаружено.

Статистический анализ

Для уменьшения влияния систематической ошибки отбора и потенциального смешения использован метод псевдорандомизации (propensity score matching). Непрерывные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (нижний – верхний квартили). Категориальные данные описаны в виде абсолютных (n) и относительных частот (%). Критерий Шапиро – Уилка использовали для проверки гипотезы о нормальном распределении переменной. Выживаемость пациентов, свобода от развития осложнений выражены графически с использованием метода Каплана – Майера. Уровень достоверности для всех использующихся методов установлен как $p < 0,05$.

Результаты

Непосредственные и ранние послеоперационные результаты

Интраоперационные результаты представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что индекс кардиотонической поддержки, лактат и продолжительность хирургической процедуры были достоверно выше в группе первичной хирургической коррекции ($p < 0,01$), в то время как темп диуреза достоверно выше в группе паллиативного стентирования ($p < 0,01$).

Послеоперационные характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода представлены в табл. 3.

Как видно из табл. 3, острое повреждение почек в стадии недостаточности, почечная недостаточность, требующая перитонеального диализа, индекс кардиотонической поддержки, лактат через 24 ч и длительность госпитализации в раннем послеоперационном периоде были выше в группе первичной хирургической коррекции.

Летальность в группе паллиативного стентирования зарегистрирована в 2 (10%) случаях, в то время как в группе первичной хирургической коррекции – в 11 (55,5%) случаях ($p = 0,048$).

Одно- и многофакторный анализ летальности представлен в табл. 4.

Многофакторный анализ показал, что полиорганная недостаточность была единственным фактором риска летального исхода и увеличивала шанс его развития в 102 раза.

Одно- и многофакторный анализ полиорганной недостаточности представлен в табл. 5.

Единственным фактором риска была первичная хирургическая коррекция, которая увеличивала шанс полиорганной недостаточности в 22,8 раза.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов исследуемых групп
Table 1. Baseline characteristics of patients

Параметр / Parameter	Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery, n = 20	Паллиативное стентирование / Palliative stenting, n = 20	d	p
Возраст на момент операции, дней / Age, days, Me (Q1; Q3)	13 (6,5; 28)	14 (7,5; 26,5)	6,1	0,78
Пол, мужской / Gender, male, n (%)	11 (55)	12 (60)	3,6	> 0,99
Вес на момент операции, кг / Weight, kg, Me (Q1; Q3)	3,3 (2,7; 3,7)	3,3 (2,9; 3,7)	1,4	0,94
Площадь поверхности тела, м^2 / Body surface area, m^2, Me (Q1; Q3)	0,215 (0,19; 0,23)	0,220 (0,2; 0,24)	9,8	0,71
Острое повреждение почек / Acute kidney injury (pRIFLE), n (%)				
R	8 (40)	9 (45)		> 0,99
I	6 (30)	7 (35)		> 0,99
F	6 (30)	4 (20)		0,72
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L, Me (Q1; Q3)	7,4 (6; 12,9)	7,8 (6,6; 14,6)	8,2	0,74
Градиент руки/ноги, мм рт. ст. / Arm-Leg gradient, mmHg, Me (Q1; Q3)	35 (25,5; 42,5)	33 (24; 44,0)		0,86
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Q1; Q3)	54 (41,5; 62,0)	50 (39,0; 68,0)		0,48
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка, мл/м^2 / Index of left ventricular end-diastolic volume, mL/m^2, Me (Q1; Q3)	36 (25,0; 52,0)	40,9 (28,0; 54,0)		0,25
Индекс кардиотонической поддержки / Vasoactive-inotropic score, Me (Q1; Q3)	2,5 (0; 5)	2,5 (0; 6)		0,81
Z-score проксимальной дуги аорты / Z-score of the proximal aortic arch, Me (Q1; Q3)	–1,9 (–0,9; –2,6)	–1,4 (–0,5; –2,2)		0,06
Z-score дистальной дуги аорты / Z-score of the distal aortic arch, Me (Q1; Q3)	–3,1 (–2,2; –3,8)	–2,8 (–2,0; –3,5)		0,11
Z-score перешейка аорты / Z-score of the isthmus of the aorta, Me (Q1; Q3)	–6,0 (–5,4; –8,2)	–5,8 (–5,0; –6,5)		0,35
Сердечно-легочный коэффициент до операции / Cardiopulmonary coefficient before surgery (%)	56,0 (52,5; 60,0)	56,6 (52,0; 59,0)		0,91
Пациенты с низкой массой тела / Patients with low body weight, n (%)	4 (20)	5 (25)		> 0,99
Искусственная вентиляция легких до операции / Mechanical lung ventilation before surgery, n (%)	6 (30)	8 (40)		0,74

Примечание. *Здесь и далее в табл. 3, 8: pRIFLE: R – риск; I – повреждение; F – недостаточность.*
Note. *Here and further in Tables 3, 8: pRIFLE: R – Risk; I – Injury; F – Failure.*

Одно- и многофакторный анализ острого повреждения почек, требующего перитонеального диализа, представлен в табл. 6.

Как видно из табл. 6, первичная хирургическая коррекция была единственным фактором риска острого повреждения почек (отношение рисков (ОР) 17,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–238, p = 0,03).

Одно- и многофакторный анализ абдоминального синдрома представлен в табл. 7.

Единственным фактором риска развития абдоминального синдрома были операции, выполненные в условиях искусственного кровообращения.

После стентирования перешейка аорты 12 (60%) пациентам через 3 нед. выполнена радикальная коррекция, остальные 6 (30%) младенцев прооперированы в более поздние сроки (рис. 2).

Также выполнена оценка результатов коррекции порока, летальности и ранних послеоперационных осложнений в группах первичной хирургической

Таблица 2. Сравнительная характеристика интраоперационных данных
Table 2. Comparative characteristics of intraoperative data

Параметр / Parameter	Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery, n = 20	Паллиативное стентирование / Palliative stenting, n = 20	p
Хирургические доступы / Surgical accesses			
Стернотомия (в условиях искусственного кровообращения) / Sternotomy, n (%)	9 (45)	–	–
Боковая торакотомия / Lateral thoracotomy, n (%)	11 (55)	–	–
Бедренная артерия / Femoral artery, n (%)	–	15 (75)	–
Брюшная аорта / Abdominal aorta, n (%)	–	4 (20)	–
Общая сонная артерия / Common carotid artery, n (%)	–	1 (5)	–
Кровопотеря, мл/кг / Blood loss, mL/kg, Me (Q1; Q3)	8,1 (6,4; 10,3)	11,8 (7,1; 12,9)	0,12
Темп диуреза, мл/кг/ч / Rate of diuresis, mL/kg/h, Me (Q1; Q3)	2,3 (1,4; 3,9)	6,0 (4,8,1; 7,5)	< 0,01
Индекс кардиотонической поддержки / Vasoactive-inotropic score, Me (Q1; Q3)	10,0 (6,5; 11,0)	3,0 (1,5; 5,5)	< 0,01
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/L, Me (Q1; Q3)	12,4 (8,1; 17,5)	8,3 (6,9; 15)	< 0,01
Продолжительность процедуры, мин / Procedure time, min, Me (Q1; Q3)	194,0 (144,0; 212,0)	42,0 (31,0; 54,0)	< 0,01
Градиент руки/ноги, мм рт. ст. / Arm-Leg gradient, mmHg, Me (Q1; Q3)	7,5 (6,0; 9,0)	12,0 (9,0; 15,0)	0,11

Таблица 4. Анализ предикторов летального исхода на госпитальном этапе (регрессионный анализ Кокса)
Table 4. Analysis of predictors of death during in-patient period (Cox regression analysis)

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ / Multifactorial analysis	
	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	ОР (95% ДИ) / HR (95% CI)	p
Пациенты с низкой массой тела / Patients with low body weight	4,8 (1,8; 7,9)	0,04	5,2 (0,91; 13,0)	0,66
Z-score проксимальной дуги аорты до операции / Z-score of the proximal aortic arch before surgery	0,65 (0,45; 0,95)	0,028	0,94 (0,42; 2,2)	0,88
Z-score дистальной дуги аорты до операции / Z-score of the distal aortic arch before surgery	0,45 (0,23; 0,85)	0,015	0,18 (0,03; 1,02)	0,053
Индекс кардиотонической поддержки / Vasoactive-inotropic score	1,3 (1,09; 1,7)	< 0,01	1,17 (0,88; 1,5)	0,22
Абдоминальный синдром / Abdominal syndrome	18,0 (3,3; 96,0)	< 0,01	27,8 (0,3; 253,0)	0,10
Полиорганная недостаточность / Multiple organ failure	41,0 (6,0; 288,0)	< 0,01	102,0 (3,5; 295,0)	<0,01
Почечная недостаточность / Kidney failure	11,0 (2,0; 60,0)	< 0,01	5,1 (0,6; 41,0)	0,47
Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery	11,0 (1,9; 61,0)	< 0,01	39,0 (0,01; 121,0)	0,43

Примечание. *Здесь и далее в табл. 5–7: ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.*
Note. *Here and further in Tables 5-7:CI – confidence interval; HR – hazard ratio.*

коррекции порока и комбинированной коррекции (паллиативное стентирование + радикальная коррекция порока).

Ранние послеоперационные осложнения, хирургические доступы, типы анастомозов представлены в табл. 8.

Достоверно отличались темп диуреза и парадоксальная гипертензия, которые были выше в группе пациентов, перенесших стентирование перешейка аорты, в то время как летальность, полиорганная недостаточность, абдоминальный синдром, пневмония, лактат, инотропный индекс, острая почеч-

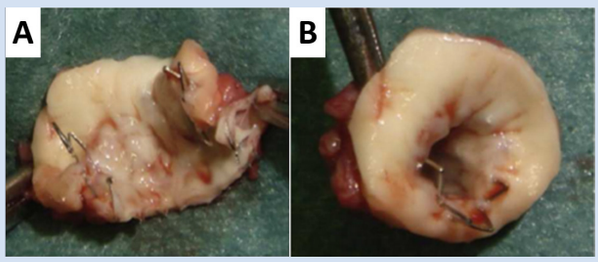


Рисунок 2. Удаленный сегмент аорты вместе с коронарным стентом
Figure 2. The removed segment of the aorta together with the coronary stent

Таблица 3. Послеоперационные характеристики и осложнения раннего послеоперационного периода
Table 3. Postoperative characteristics and complications of the early postoperative period

Параметр / Parameter	Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery, n = 20	Паллиативное стентирование / Palliative stenting, n = 20	p
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дней / Mechanical lung ventilation time, days, Me (Q1; Q3)	4,0 (3,0; 9,5)	2,5 (1,0; 7,5)	0,11
Время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, дней / Time in the intensive care unit, days, Me (Q1; Q3)	7,5 (4,0; 11,5)	5,0 (4,0; 8,5)	0,23
Сердечно-легочный коэффициент / Cardiopulmonary coefficient, Me (Q1; Q3)	53,0 (51,0; 55,5)	54,0 (51,5; 60,0)	0,22
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Q1; Q3)	72,0 (66,0; 78,0)	70,5 (65,5; 70,6)	0,61
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка, мл/м^2 / Index of left ventricular end-diastolic volume, mL/m^2, Me (Q1; Q3)	31,1 (26,0; 40,3)	37,7 (32,3; 44,0)	0,12
Острое повреждение почек / Acute kidney injury (pRIFLE), n (%)	13 (65)	7 (35)	0,11
R	2 (10)	5 (25)	0,40
I	5 (25)	2 (10)	0,40
F	6 (30)	0 (0)	0,020
Перитонеальный диализ / Peritoneal dialysis, n (%)	11 (55)	2 (10)	0,048
Градиент руки/ноги, мм рт. ст. / Arm-Leg gradient, mmHg, Me (Q1; Q3)	7,5 (6,0; 9,0)	12,0 (9,0; 15,0)	0,11
Индекс кардиотонической поддержки / Vasoactive-inotropic score, Me (Q1; Q3)	10,3 (5,8; 13,3)	3,0 (1,0; 5,0)	< 0,01
Лактат через 24 ч, ммоль/л / Lactate after 24 hours, mmol/L, Me (Q1; Q3)	7,9 (5,1; 11,2)	2,3 (1,7; 3,0)	< 0,01
Осложнения раннего послеоперационного периода / Complications of the early n/a period, n (%)	16 (80)	8 (40)	0,02
Повреждение гортанного нерва / Laryngeal nerve injury, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Пневмония / Pneumonia, n (%)	4 (20)	0 (0)	0,11
Абдоминальный синдром / Abdominal syndrome, n (%)	10 (50)	4 (20)	0,09
Нагноение мягких тканей / Suppuration of soft tissues, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Тромбоз бедренных артерий / Thrombosis of femoral arteries, n (%)	0 (0)	1 (5)	> 0,99
Полиорганная недостаточность / Multiple organ insufficiency, n (%)	10 (50)	2 (10)	0,051
Хилоторакс / Chylothorax, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Сдавление бронхов или трахеи / Compression of bronchi or trachea, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Парадоксальная гипертензия / Paradoxical hypertension, n (%)	0 (0)	2 (10)	0,48
Продолжительность госпитального периода, дней / Time of the hospital period, days, Me (Q1; Q3)	24,0 (20,0; 27,0)	10,0 (8,0; 12,0)	< 0,01

Таблица 5. Анализ предикторов полиорганной недостаточности
Table 5. Analysis of predictors of multiple organ failure

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ / Multifactorial analysis	
	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p
Возраст на момент операции / Age at the time of surgery	0,95 (0,91; 0,99)	0,018	0,96 (0,88; 1,05)	0,46
Площадь поверхности тела / Body surface area	0,017 (0,007; 0,40)	0,012	6,3 (0,24; 28,0)	0,36
Вес на момент операции / Weight at the time of surgery	0,78 (0,64; 0,96)	0,019	9,5 (0,28; 321,0)	0,20
Лактат после операции / Lactate after surgery	1,02 (1,01; 1,1)	0,03	1,04 (0,88; 1,2)	0,56
Сердечно-легочный коэффициент после операции / Cardiopulmonary coefficient after surgery	0,98 (0,97; 0,99)	0,016	1,03 (0,95; 1,15)	0,49
Фракция выброса левого желудочка после операции / Left ventricular ejection fraction after surgery	0,98 (0,95; 0,99)	0,007	0,96 (0,89; 1,04)	0,41
Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery	11,0 (2,6; 44,0)	0,001	22,8 (4,1; 302)	0,02
Операции в условиях искусственного кровообращения / Surgery with cardiopulmonary bypass	4,8 (1,3; 19,0)	0,045	2,2 (0,04; 56)	0,96

Таблица 6. Анализ предикторов острого повреждения почек, требующего перитонеального диализа
Table 6. Analysis of predictors of acute kidney injury requiring peritoneal dialysis

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ / Multifactorial analysis	
	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p
Продолжительность искусственной вентиляции легких / Time of mechanical lung ventilation	1,16 (1,01; 1,3)	0,045	1,2 (0,97; 1,5)	0,07
Индекс кардиотонической поддержки, 24 ч / Vasoactive-inotropic score, 24 hours	1,2 (1,04; 1,4)	0,014	0,99 (0,78; 1,2)	0,96
Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery	16,7 (2,9; 94,0)	0,001	17,6 (1,3; 238,0)	0,03
Полиорганная недостаточность / Multiple organ failure	11,0 (2,2; 53,0)	0,003	2,95 (0,36; 24,0)	0,31
Операции в условиях искусственного кровообращения / Surgery with cardiopulmonary bypass	7,6 (1,7; 35,0)	0,029	10,2 (0,45; 47,0)	0,56

Таблица 7. Анализ предикторов абдоминального синдрома
Table 7. Analysis of predictors of abdominal syndrome

Параметр / Parameter	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ / Multifactorial analysis	
	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p	OP (95% ДИ) / HR (95% CI)	p
Возраст на момент операции / Age at the time of surgery	0,96 (0,92; 0,99)	0,044	0,98 (0,91; 1,06)	0,77
Вес на момент операции / Weight at the time of surgery	0,78 (0,63; 0,95)	0,017	0,67 (0,33; 1,3)	0,27
Лактат до операции / Lactate before surgery	1,09 (1,02; 1,23)	0,045	1,02 (0,88; 1,2)	0,73
Фракция выброса до операции / Ejection fraction before surgery	0,98 (0,97; 0,99)	0,035	0,99 (0,97; 1,03)	0,64
Операции в условиях искусственного кровообращения / Surgery with cardiopulmonary bypass	11,0 (2,0; 60,0)	0,001	19,0 (4,8; 280,0)	0,01

Таблица 8. Ранние результаты первичной хирургической коррекции и комбинированного вмешательства
Table 8. Comparison of early surgical results: primary surgical correction/combined correction (palliative stenting + radical correction)

Параметр / Parameter	Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery, n = 20	Комбинированная коррекция / Combined correction, n = 18	p
Стернотомия / Sternotomy, n (%)	9 (45)	16 (88,8)	< 0,01
Боковая торакотомия / Lateral thoracotomy, n (%)	11 (55)	2 (11,2)	< 0,01
Нормотермия / Normothermy, n (%)	11 (55)	2 (11,2)	< 0,01
Косой расширенный анастомоз / Oblique extended anastomosis, n (%)	11 (55)	5 (27,7)	0,11
Пластика дуги аорты заплатой из легочного гомографта / Repair of the aortic arch with a patch made from the pulmonary homograph, n (%)	7 (35)	13 (72,3)	0,028
Ascending sliding arch aortoplasty, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Анастомоз «конец в бок» / Anastomosis “end-to-side”, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Продолжительность операции / Operation time, Me (Q1; Q3)	194,0 (144,0; 212,0)	191,0 (154,0; 209,0)	0,91
Кровопотеря, мл/кг / Blood loss, mL/kg, Me (Q1; Q3)	8,1 (6,4; 10,3)	7,1 (4,6; 9,2)	0,29
Диурез, мл/кг/ч / Diuresis, mL/kg/h, Me (Q1; Q3)	2,3 (1,4; 3,9)	5,5 (4,1; 6,4)	< 0,01
Продолжительность искусственной вентиляции легких, дней / Mechanical lung ventilation time, days, Me (Q1; Q3)	4,0 (3,0; 9,5)	5,0 (3,0; 7,0)	0,61
Время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, дней / Time in the intensive care unit, days, Me (Q1; Q3)	7,5 (4,0; 11,5)	7,0 (5,0; 10,0)	0,81
Сердечно-легочный коэффициент после операции / Cardiopulmonary coefficient after surgery	53,0 (51,0; 55,5)	53,0 (51,0; 58,0)	0,66
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me (Q1; Q3)	72 (66,0; 78,0)	71 (66,0; 72,0)	0,75
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка, мл/м^2 / Index of left ventricular end-diastolic volume, mL/m^2, Me (Q1; Q3)	31,1 (26,0; 40,3)	32 (28,0; 39,0)	0,79
Острое повреждение почек (pRIFLE) / Acute kidney injury (pRIFLE), n (%)	13 (65)	8 (44,4)	0,32
R	2 (10)	6 (33,3)	0,11
I	5 (25)	2 (11,1)	0,41
F	6 (30)	0 (0)	0,02
Перитонеальный диализ / Peritoneal dialysis, n (%)	11 (55)	2 (11,1)	< 0,01
Градиент руки/ноги, мм рт. ст. / Arm-Leg gradient, mmHg, Me (Q1; Q3)	7,5 (6,0; 9,0)	8 (4,0; 19,0)	0,45
Индекс кардиотонической поддержки / Vasoactive-inotropic score, Me (Q1; Q3)	10,3 (5,8; 13,3)	6,0 (3,0; 7,5)	0,041
Лактат через 24 ч, ммоль/л) / Lactate after 24 hours, mmol/L, Me (Q1; Q3)	7,9 (5,1; 11,2)	1,9 (1,5; 2,4)	< 0,01
Z-score проксимальной дуги аорты / Z-score of the proximal aortic arch, Me (Q1; Q3)	0,1 (–1,0; 0,4)	0,2 (–1,3; 0,6)	0,54
Z-score дистальной дуги аорты / Z-score of the distal aortic arch, Me (Q1; Q3)	0,7 (–0,1; 1,0)	0,6 (0,15; 1,2)	0,23
Осложнения раннего послеоперационного периода / Complications of the early postoperative period, n (%)	16,0 (80,0)	9,0 (50,0)	0,08
Повреждение гортанного нерва / Laryngeal nerve injury, n (%)	1 (5)	2 (11,1)	> 0,99
Пневмония / Pneumonia, n (%)	4 (20)	0 (0)	0,10
Абдоминальный синдром / Abdominal syndrome, n (%)	10 (50)	1 (5,55)	< 0,01
Нагноение мягких тканей / Suppuration of soft tissues, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Тромбоз бедренных артерий / Thrombosis of femoral arteries, n (%)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
Полиорганная недостаточность / Multiple organ insufficiency, n (%)	10 (50)	0 (0)	< 0,01
Хилоторакс / Chylothorax, n (%)	1 (5)	0 (0)	0,56
Сдавление бронхов или трахеи / Compression of the bronchi or trachea, n (%)	1 (5)	0 (0)	> 0,99
Парадоксальная гипертензия / Paradoxical hypertension, n (%)	0 (0)	4 (22,2)	0,041
Продолжительность госпитального периода, дней / Duration of the hospital stay, days, Me (Q1; Q3)	24,0 (20,0; 27,0)	18,0 (15,0; 22,0)	0,23
Летальность / Mortality, n (%)	11 (55)	0 (0)	< 0,01

ная недостаточность, требующая перитонеального диализа, и почечная дисфункция в стадии недостаточности (по pRIFLE) были выше в первичной хирургической коррекции.

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде летальных исходов не зарегистрировано. Анализ свободы от летального исхода показал статистически достоверную разницу: свобода от летальности через месяц в группе паллиативного стентирования составила 90% (95% ДИ 65–97), в то время как в группе первичной хирургической коррекции – 45% (95% ДИ 23–64), log-rank test, $p < 0,01$ (рис. 3).

Средний период наблюдения за пациентами составил 24 (20; 35) мес. Отдаленные осложнения имели 7 (38,9%) больных группы паллиативного стентирования и 4 (44,4%) больных группы первичной хирургической коррекции ($p > 0,99$). Спектр отдаленных осложнений представлен в табл. 9.

Из табл. 9 видно, что отдаленные осложнения не различались между группами.

Рекоарктация аорты

Анализ свободы от рекоарктации не показал статистически значимой разницы: свобода от рекоарктации через 10 мес. в группе паллиативного стентирования составила 83,3% (95% ДИ 56,7–94,3), в первичной хирургической коррекции – 77,7% (95% ДИ 36,5–93,9), log-rank test, $p = 0,70$ (рис. 4).

Единственными факторами риска рекоарктации аорты явились вес ребенка, снижающий риск рекоарктации аорты на 165%, и поздняя реконструкция дуги аорты после паллиативного стентирования, которая увеличивает риск рекоарктации аорты в 108 раз.

Применение ROC-анализа показало, что вес влияет на рекоарктацию аорты: площадь под ROC-кривой – 0,07, 95% ДИ 0,001–0,16, точка отсечения (cutpoint) составила 2,9 кг с чувствительностью 88,5% и специфичностью 77,5% ($p = 0,043$) (рис. 5).

Лечение рекоарктации аорты всегда начиналось с баллонной дилатации суженного участка аорты, однако в 100% случаев из-за выраженного фиброза

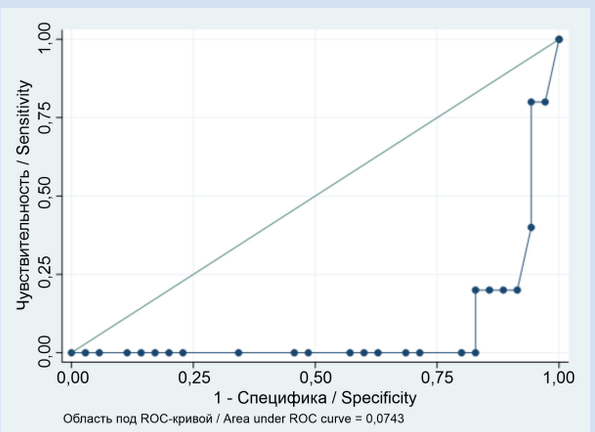


Рисунок 5. ROC-анализ влияния веса на рекоарктацию аорты
Figure 5. ROC analysis of the effect of weight on aortic recoarctation

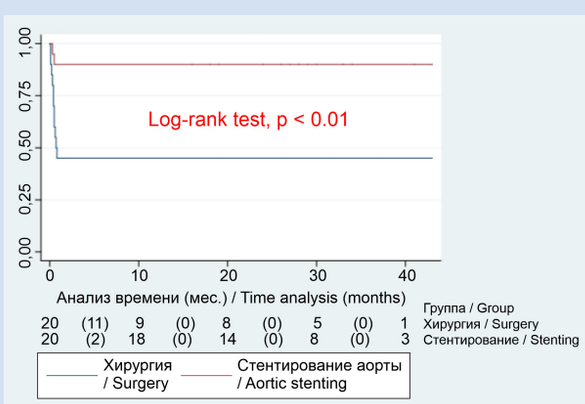


Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера для летальности
Figure 3. Kaplan-Mayer curve for mortality

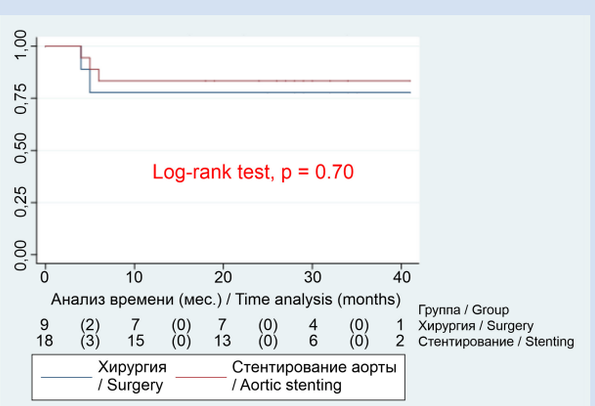


Рисунок 4. Свобода от рекоарктации аорты
Figure 4. Freedom from recoarctation of the aorta

Таблица 9. Осложнения в отдаленном периоде
Table 9. Complications in the long-term period

Параметр / Parameter	Первичная хирургическая коррекция / Primary surgery, n = 9	Паллиативное стентирование / Palliative stenting, n = 18	p
Рекоарктация аорты / Recoarctation of the aorta, n (%)	2 (22,2)	3 (16,7)	> 0,99
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	4 (44,4)	6 (33,3)	0,68
Аневризмы аорты / Aortic aneurysms, n (%)	0 (0)	0 (0)	> 0,99
Стеноз устья подключичной артерии / Stenosis of the subclavian artery ostium, n (%)	0 (0)	1 (5,55)	> 0,99

она было неэффективно – оставался высокий градиент между руками и ногами (средний градиент 38 (32; 45) мм рт. ст.), поэтому всем пациентам выполнена радикальная коррекция в группе паллиативного стентирования и повторная реконструкция дуги аорты в группе первичной хирургической коррекции с хорошим гемодинамическим результатом. В 4 случаях (80%) проведена резекция суженного участка аорты с формированием косого расширенного анастомоза, в 1 случае (20%) – непрямая истмопластика заплатой из легочного гомографта.

Артериальная гипертензия

Анализ свободы от артериальной гипертензии не показал статистически значимой разницы: свобода от артериальной гипертензии через 30 мес. в группе паллиативного стентирования составила 60,9% (95% ДИ 31,6–80,8), в группе первичной хирургической коррекции – 55,5% (95% ДИ 20,4–80,5), log-rank test, p = 0,90 (рис. 6).

Факторами риска артериальной гипертензии были фиброэластоз эндокарда, возраст ребенка и аортопластика заплатой из легочного гомографта.

Пациенты с артериальной гипертензией получали одно- (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) или двухкомпонентную (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, при необходимости добавлялись β-блокаторы) антигипертензивную терапию, согласно клиническим рекомендациям.

Обсуждение

Критическая коарктация аорты у новорожденных приводит к прогрессирующей дисфункции левого желудочка и снижает периферическую перфузию. Стремительное закрытие артериального протока сопровождается резким ухудшением состоянием пациента. Применение простагландинов не всегда эффективно для поддержания артериального протока в открытом состоянии или его реканализации. Высокие дозировки и пролонгированное назначение простагландинов является одним из факторов

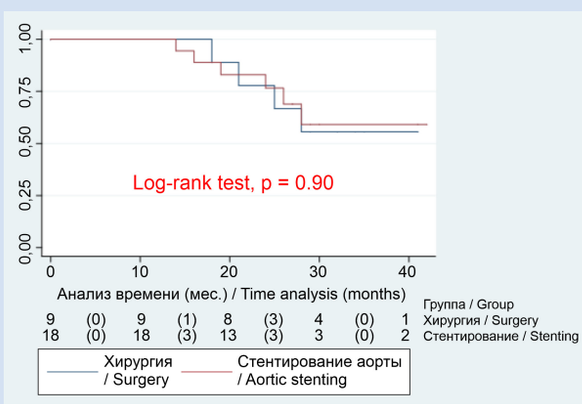


Рисунок 6. Свобода от артериальной гипертензии
Figure 6. Freedom from arterial hypertension

развития некротического энтероколита [5]. «Золотым стандартом» лечения неонатальной коарктации аорты принято считать «открытое» хирургическое вмешательство [6–8]. Однако у критических пациентов, недоношенных и маловесных детей летальность при первичной хирургической коррекции может достигать 50% [9, 10]. Поэтому паллиативное стентирование должно рассматриваться в качестве первого этапа перед выполнением радикальной коррекции порока.

В НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина паллиативное стентирование выполняют всем новорожденным с критической коарктацией аорты (артериальный проток в стадии закрытия/закрыт, тяжелый метаболический ацидоз и прогрессирующая сердечная недостаточность), когда первичная хирургическая коррекция сопровождается высокой летальностью в госпитальном периоде. Стентирование в данном случае разобщает «порочный круг» и позволяет в плановом порядке после стабилизации состояния выполнить реконструкцию дуги и перешейка аорты.

Согласно результатам представленного нами ретроспективного исследования, паллиативное стентирование (как первый этап комбинированной коррекции порока) перешейка аорты у новорожденных в критическом состоянии уменьшает частоту развития летальности в госпитальном периоде. Летальность в раннем послеоперационном периоде в группе паллиативного стентирования составила 10%, в то время как в группе первичной хирургической коррекции – 55,5% (p = 0,048), что было сопоставимо с результатами других исследований [11, 12]. Полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде является независимым фактором риска летального исхода (отношение рисков 102; 95% ДИ 3,5–295, p < 0,01). В отдаленном периоде летальных исходов не выявлено.

Пусковым фактором, приведшим к летальному исходу в группе паллиативного стентирования, был некротический энтероколит, который развился у новорожденных с низкой массой тела. Причиной смерти 10 новорожденных из группы первичной хирургической коррекции был синдром полиорганной недостаточности, в 1 случае – острое повреждение почек, требующее проведение перитонеального диализа. Длительно существующий, трудно корригируемый метаболический ацидоз и прогрессирующая сердечная недостаточность привели к летальному исходу.

Пациенты с критической коарктацией аорты после первичной хирургической коррекции в сравнении с паллиативным стентированием (как этап комбинированной коррекции порока) демонстрировали высокую частоту развития ранних послеоперационных осложнений, таких как полиорганная недостаточность, острое повреждение почек, тре-

бующее перитонеального диализа, абдоминальный синдром) (80 против 40%, p = 0,02).

Синдром полиорганной недостаточности в настоящем исследовании отмечен в 2 (10%) случаях в группе паллиативного стентирования и в 10 (50%) случаях в группе первичной хирургической коррекции (p = 0,051). При сравнении результатов групп комбинированной коррекции порока и первичной хирургической реконструкции это соотношение составило 0 против 50 % (p < 0,01). В большинстве случаев развитие полиорганной недостаточности связано с тяжелым течением коарктации аорты, которая в раннем послеоперационном периоде прогрессировала до срыва компенсаторных возможностей. Единственным фактором риска полиорганной недостаточности (ОР 22,8; 95% ДИ 4,1–302, p = 0,03) стало «открытое» хирургическое вмешательство.

В проведенном исследовании функция почек оценена согласно классификации pRIFLE. Снижение почечной функции, потребовавшей проведение перитонеального диализа, определялось как острая почечная дисфункция. Перитонеальный диализ потребовался в 2 (10%) случаях в группе паллиативного стентирования и 11 (55%) новорожденным в группе первичной хирургической коррекции коарктации аорты (p = 0,048). Единственным фактором риска острой почечной недостаточности (ОР 17,6; 95% ДИ 1,3–238, p = 0,02) также стало «открытое» хирургическое вмешательство.

В нашем исследовании абдоминальный синдром был выше в группе первичной хирургической коррекции. Как правило, абдоминальный синдром развивается в первые двое суток после коррекции критической коарктации аорты [13, 14]. Возможно, длительное вмешательство, особенно в условиях искусственного кровообращения, и недостаточная перфузия органов брюшной полости во время основного этапа операции могут привести к некротическим изменениям уже измененных тканей кишечника. Согласно полученным нами результатам, операции в условиях искусственного кровообращения являются основным фактором риска развития абдоминального синдрома (ОР 19; 95% ДИ 4,8–280, p = 0,01).

Индекс кардиотонической поддержки также был выше в группе первичной хирургической коррекции, что связано с высокой частотой осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Нами определено, что отдаленные осложнения не зависят от хирургической тактики при лечении критической коарктации аорты. Наиболее частыми осложнениями в обеих группах явились рекоарктация аорты и артериальная гипертензия. Факторами риска развития рекоарктации аорты явились массой тела новорожденного менее 2,9 кг и поздняя радикальная коррекция (более 3 нед.) в группе стентирования перешейка аорты. Факторами риска артериальной гипертензии при однофакторном анализе стали фиброэластоз эндокарда, возраст пациента на момент операции и метод хирургической коррекции – аортопластика заплатой из легочного гомографта. Так, M. Gorenflo и соавт. отметили, что при поздней радикальной коррекции порока после паллиативного стентирования иссечение стента весьма затруднительно [15]. Из-за выраженного фиброза отсроченная радикальная коррекция приводит к трудностям в эксплантации стента, большему иссечению близлежащих к стенту тканей и более сложным техникам реконструкции дуги и перешейка аорты [16].

Ограничения исследования

Выполненное исследование является ретроспективным, анализ полученных результатов проведен с участием пациентов из одного центра. Исследование является частично предвзятым из-за того, что две группы сравнивались в разные периоды времени.

Заключение

Паллиативное стентирование критической коарктации аорты (как первый этап комбинированной коррекции порока) сопровождается меньшей летальностью в госпитальном периоде в сравнении с первичной хирургической коррекцией (10 против 55,5% случаев, p = 0,048). Полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде является независимым фактором риска летального исхода (ОР 102, 95% ДИ 3,5–295, p < 0,01).

Пациенты с критической коарктацией аорты после первичной хирургической коррекции демонстрируют более высокую частоту возникновения ранних послеоперационных осложнений в сравнении с паллиативным стентированием (первым этапом комбинированной коррекции порока) (80 против 40% случаев, p = 0,02). Единственным фактором риска полиорганной недостаточности (ОР 22,8, 95% ДИ 4,1–302, p = 0,02) и/или острой почечной недостаточности (ОР 17,6, 95% ДИ 1,3–238, p = 0,03) явилась первичная хирургическая коррекция порока. Операции в условиях искусственного кровообращения выступили основным фактором риска развития абдоминального синдрома (ОР 19, 95% ДИ 4,8–280, p = 0,01).

Отдаленные осложнения не различались между группами и имели равную частоту возникновения. К факторам риска развития рекоарктации аорты отнесены масса тела новорожденного менее 2,9 кг (ОР 0,035, 95% ДИ 0,001–0,92, p = 0,045) и поздняя радикальная коррекция в группе паллиативного стентирования (ОР 108, 95% ДИ 32–360, p = 0,014). Факторами риска АГ стали фиброэластоз эндокарда (ОР 12,7, 95% ДИ 1,7–33,7, p = 0,021), возраст пациента на момент операции (ОР 1,04, 95% ДИ

1,01–1,09, p = 0,039) и метод хирургической коррекции – аортопластика заплатой из легочного гомографта (ОР 15, 95% ДИ 2,1–54, p = 0,019).

Конфликт интересов

К.А. Рзаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Сойнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Архипов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Н. Горбатых заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Рзаева Ксения Асифовна, аспирант центра новых хирургических технологий, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Сойнов Илья Александрович, 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; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

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

Горбатых Юрий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ведущий 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** 0000-0002-6204-5381

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

Author Information Form

Rzaeva Kseniya A., Postgraduate student, 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** 0000-0001-7254-0733

Soynov Ilya A., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of 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** 0000-0003-3691-2848

Arkhipov Alexey N., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Congenital Heart Defects, Head of the Department of 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** 0000-0003-3234-5436

Gorbatykh Yuriy N., PhD, Professor, Cardiovascular Surgeon at the Department of 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** 0000-0002-6204-5381

Bogachev-Prokophiev Alexander V., PhD, Director of the Institute of Circulatory Pathology, Cardiovascular Surgeon, 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

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

СИА – получение данных исследования, написание 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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Früh S., Knirsch W., Dodge-Khatami A., Dave H., Pretre R., Kretschmar O. Comparison of surgical and interventional therapy of native and recurrent aortic coarctation regarding different age groups during childhood. Eur. J. Cardio. Thorac. Surg. 2011; 39(6): 898–904. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.09.048.

2. Luijendijk P., Bouma B.J., Groenink M., Boekholdt M., Hazekamp M.G., Blom N.A., Koolbergen D.R., de Winter R.J., Mulder B.J. Surgical versus percutaneous treatment of aortic coarctation: new standards in an era of transcatheter repair. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2012; 10 (12):1517-31. 2012; 10(12): 1517–31. doi: 10.1586/erc.12.158.

3. Ghaderian M., Sabri M.R., Ahmadi A., Bayat S. Our first experience in stenting of coarctation of aorta in infants and small children; A case series study. ARYA Atheroscler. 2019; 15(2): 93. doi: 10.22122/arya.v15i2.1961.

4. Рзаева К.А., Сойнов И.А., Горбатых А.В., Архипов А.Н., Войтов А.В., Кулябин Ю.Ю., Горбатых Ю.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Паллиативное стентирование коарктации аорты у новорожденных в критическом состоянии. Детские болезни сердца и сосудов. 2022; 4 (19): 304-311. doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-304-311.

5. Alhussin W., Verklan M.T. Complications of long-term prostaglandin E1 use in newborns with ductal-dependent critical congenital heart disease. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2016;30(1):73-79. doi: 10.1097/ JPN.0000000000000152.

6. Seo D.M., Park J., Goo H.W., Kim Y.H., Ko J.K., Jhang W.K. Surgical modification for preventing a gothic arch after aortic arch repair without the use of foreign material. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. 2015; 20: 504–509. doi: 10.1093/icvts/ivu442.

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. McKenzie E.D., Klysik M., Morales D.L., Heinle J.S., Fraser C.D., Kovalchin J. Ascending sliding arch aortoplasty: a novel technique for repair of arch hypoplasia. Ann. Thorac. Surg. 2011; 91(3): 805-10. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.038.

9. Arora H.S., Vidya P.L., Ghosh A.K., Mishra S.C., Shouche S., Sethi B.S., Mishra S.K., Nagi G.S. Midterm safety and outcome of balloon angioplasty of native aortic coarctation in neonates and young infants and initial experience of prepartial dilatation using high-pressure noncompliant balloon. Ann. Pediatr. Cardiol. 2022; 15 (2):121-127. doi: 10.4103/apc.apc_197_21.

10. Merrill W.H., Hoff S.J., Stewart J.R., Elkins C.C., Graham T.P. Jr., Bender H.W. Jr. Operative risk factors and durability of repair of coarctation of the aorta in the neonate. Ann. Thorac. Surg. 1994; 58 (2):399-402; discussion 402-3. doi: 10.1016/0003-4975(94)92214-4.

11. Quaegebeur J.M., Jonas R.A., Weinberg A.D., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Outcomes in seriously ill neonates with coarctation of the aorta. A multiinstitutional study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 108 (5):841-51; discussion 852-4.

12. Fletcher S.E., Nihill M.R., Grifka R.G., O'Laughlin M.P., Mullins C.E. Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: mid-term follow up and prognostic factors. J. Am. Coll. Cardiol.1995; 25: 730–734. doi: 10.1016/0735-1097(94)00437-U.

13. Mossad E.B., Machado S., Apostolakis J. Bleeding following deep hypothermia and circulatory arrest in children. Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2007; 11 (1):34-46. doi: 10.1177/1089253206297413.

14. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. Coarctation of the aorta and aortic arch interruption. In: Cardiac surgery. 4nd ed. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G., eds., Philadelphia: John F. Kennedy; 2013. p. 1718–1780.

15. Gorenflo M., Boshoff D.E., Heying R., Eyskens B., Rega F., Meyns B., Gewillig M. Bailout stenting for critical coarctation in premature/critical/complex/early recoarcted neonates. Catheter Cardiovasc Interv. 2010; 75(4): 553-61. doi: 10.1002/ccd.22328.

16. González-Calle A, Guillén-Rodríguez I, Coserria-Sánchez F. Timing of surgical repair of the stented aortic arch and coarctation in neonates. Cardiol Young. 2022: 1-2. doi: 10.1017/S1047951122001445.

REFERENCES

1. Früh S., Knirsch W., Dodge-Khatami A., Dave H., Pretre R., Kretschmar O. Comparison of surgical and interventional therapy of native and recurrent aortic coarctation regarding different age groups during childhood. Eur. J. Cardio. Thorac. Surg. 2011; 39(6): 898–904. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.09.048.

2. Luijendijk P., Bouma B.J., Groenink M., Boekholdt M., Hazekamp M.G., Blom N.A., Koolbergen D.R., de Winter R.J., Mulder B.J. Surgical versus percutaneous treatment of aortic coarctation: new standards in an era of transcatheter repair. Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2012; 10 (12):1517-31. 2012; 10(12): 1517–31. doi: 10.1586/erc.12.158.

3. Ghaderian M., Sabri M.R., Ahmadi A., Bayat S. Our first experience in stenting of coarctation of aorta in infants and small children; A case series study. ARYA Atheroscler. 2019; 15(2): 93. doi: 10.22122/arya.v15i2.1961.

4. Rzaeva K.A., Soynov I.A., Gorbatykh A.V., Arkhipov A.N., Voitov A.V., Kulyabin Yu.Yu., Gorbatykh Yu.N., BogachevProkophiev A.V. Palliative stenting of aortic coarctation in critically ill newborns. Children's Heart and Vascular Diseases. 2022; 19 (4): 304–11 doi: 10.24022/1810-0686-2022-19-4-304-311 (in Russian)

5. Alhussin W., Verklan M.T. Complications of long-term prostaglandin E1 use in newborns with ductal-dependent critical congenital heart disease. J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2016;30(1):73-79. doi: 10.1097/ JPN.0000000000000152.

6. Seo D.M., Park J., Goo H.W., Kim Y.H., Ko J.K., Jhang W.K. Surgical modification for preventing a gothic arch after aortic arch repair without the use of foreign material. Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery. 2015; 20: 504–509. doi: 10.1093/icvts/ivu442.

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. McKenzie E.D., Klysik M., Morales D.L., Heinle J.S., Fraser C.D., Kovalchin J. Ascending sliding arch aortoplasty: a novel technique for repair of arch hypoplasia. Ann. Thorac. Surg. 2011; 91(3): 805-10. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.038.

9. Arora H.S., Vidya P.L., Ghosh A.K., Mishra S.C., Shouche S., Sethi B.S., Mishra S.K., Nagi G.S. Midterm safety and outcome of balloon angioplasty of native aortic coarctation in neonates and young infants and initial experience of prepartial dilatation using high-pressure noncompliant balloon. Ann. Pediatr. Cardiol. 2022; 15 (2):121-127. doi: 10.4103/apc.apc_197_21.

10. Merrill W.H., Hoff S.J., Stewart J.R., Elkins C.C., Graham T.P. Jr., Bender H.W. Jr. Operative risk factors and durability of repair of coarctation of the aorta in the neonate. Ann. Thorac. Surg. 1994; 58 (2):399-402; discussion 402-3. doi: 10.1016/0003-4975(94)92214-4.

11. Quaegebeur J.M., Jonas R.A., Weinberg A.D., Blackstone E.H., Kirklin J.W. Outcomes in seriously ill neonates with coarctation of the aorta. A multiinstitutional study. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994; 108 (5):841-51; discussion 852-4.

12. Fletcher S.E., Nihill M.R., Grifka R.G., O'Laughlin M.P., Mullins C.E. Balloon angioplasty of native coarctation of the aorta: mid-term follow up and prognostic factors. J. Am. Coll. Cardiol.1995; 25: 730–734. doi: 10.1016/0735-1097(94)00437-U.

13. Mossad E.B., Machado S., Apostolakis J. Bleeding following deep hypothermia and circulatory arrest in children. Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2007; 11 (1):34-46. doi: 10.1177/1089253206297413.

14. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. Coarctation of the aorta and aortic arch interruption. In: Cardiac surgery. 4nd ed. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G., eds., Philadelphia: John F. Kennedy; 2013. p. 1718–1780.

15. Gorenflo M., Boshoff D.E., Heying R., Eyskens B., Rega F., Meyns B., Gewillig M. Bailout stenting for critical coarctation in premature/critical/complex/early recoarcted neonates. Catheter Cardiovasc Interv. 2010; 75(4): 553-61. doi: 10.1002/ccd.22328.

16. González-Calle A, Guillén-Rodríguez I, Coserria-Sánchez F. Timing of surgical repair of the stented aortic arch and coarctation in neonates. Cardiol Young. 2022: 1-2. doi: 10.1017/S1047951122001445.

Для цитирования: *Рзаева К.А., Сойнов И.А., Архипов А.Н., Горбатых Ю.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Ближайшие и отдаленные результаты лечения критической коарктации аорты у новорожденных: первичная хирургическая коррекция и стентирование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 52-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-52-65*

To cite: *Rzaeva K.A., Soynov I.A., Arkhipov A.V., Gorbatykh Yu.N., Bogachev-Prokophiev A.V. Comparison of immediate and long-term results of treatment of critical coarctation in newborns: stenting/primary surgical correction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 52-65. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-52-65*

УДК 616.121-007.253
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-66-73

ТЕХНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЫВОДНОГО ОТДЕЛА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ФОКУС НА КЛАПАН ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А.А. Ляпин

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 результаты стентирования выводного отдела правого желудочка у детей с тетрадой Фалло.

• Проанализированы особенности эксплантации стента и дальнейшее функционирование клапана легочной артерии.

Цель	Анализ технических аспектов, связанных с эксплантацией стентов из выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) и реконструкцией клапана легочной артерии при радикальной коррекции (РК) тетрады Фалло (ТФ), и результатов последующего хирургического лечения данных пациентов.
Материалы и методы	В исследование включены 25 детей с цианотической формой ТФ, перенесших двухэтапную коррекцию врожденного порока сердца (ВПС) (1-й этап – стентирование ВОПЖ, 2-й этап – РК ТФ).
Результаты	Сразу после стентирования ВОПЖ отмечена положительная динамика клинического состояния детей. Медиана насыщения артериальной крови кислородом поднялась с 80 до 95%, градиент на ВОПЖ уменьшился с 72 до 53 мм рт. ст. Далее в среднем через 3 мес. дети были направлены на РК ВПС. Паллиативная помощь в виде стентирования ВОПЖ проведена с низкой частотой осложнений, у 4% пациентов зарегистрирован летальный исход. При проведении РК ТФ выполнена эксплантация стента из ВОПЖ без технических сложностей. Тридцатидневная выживаемость составила 96%. При проведении РК после паллиативного вмешательства в 16% случаев удалось избежать трансаннулярной пластики.
Заключение	Пациентам оказана эффективная паллиативная помощь в виде стентирования ВОПЖ благодаря улучшенной оксигенации после процедуры и хорошему росту легочной артерии и левого желудочка к моменту РК. Не наблюдалось технических сложностей при эксплантации стента из ВОПЖ во время РК.
Ключевые слова	Врожденные пороки сердца • Тетрада Фалло • Стентирование выводного отдела правого желудочка

Поступила в редакцию: *14.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *08.07.2024;* ***принята к печати:*** *11.08.2024*

KEY TECHNICAL ASPECTS AND RESULTS OF RADICAL CORRECTION OF THE TETRALOGY OF FALLOT IN CHILDREN AFTER RIGHT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT STENTING: EMPHASIS ON THE PULMONARY ARTERY VALVE

A.A. Lyapin

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

Highlights

• The review describes the outcomes of right ventricular outflow tract stenting in children with the tetralogy of Fallot.

Для корреспонденции: *Антон Александрович Ляпин, lyapin11@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anton A. Lyapin, lyapin11@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

• The features of stent explantation and further functioning of the pulmonary artery valve after surgery are analyzed.

Aim	To analyze the technical aspects related to the explantation of stents from right ventricular outflow tract (RVOT) and repair of the pulmonary artery valve during radical correction (RC) of tetralogy of Fallot (TOF), and the results of subsequent surgical treatment of these patients.
Methods	The study included 25 children with a cyanotic TOF who received a two-stage correction of CHD (stage 1 – RVOT stenting, stage 2 – RC of TOF).
Results	Shortly after RVOT stenting, we noted positive changes in the condition of children. The median of arterial oxygen saturation rose from 80% to 95%, the gradient on RVOT decreased from 72 to 53 mmHg. After 3 months children underwent RC of TOF. Patients received palliative care in the form of RVOT stenting with a low complication rate, only 4% of patients had a fatal outcome. During RC of TOF, there were no technical difficulties regarding explantation of the stent from RVOT. The thirty-day survival rate was 96%. During RC 16% of patients avoided transannular repair procedure.
Conclusion	The patients were provided with effective palliative care such as RVOT stenting, which was reflected by improved oxygenation after the procedure and optimal growth of the pulmonary arteria and left ventricle by the time of RC. There were no technical difficulties regarding the explantation of the stent from RVOT during RC.
Keywords	CHD • Tetralogy of Fallot • RVOT stenting

Received: *14.06.2024;* ***received in revised form:*** *08.07.2024;* ***accepted:*** *11.08.2024*

Список сокращений

ВОПЖ	–	выводной отдел правого желудочка	ПЖ	–	правый желудочек
ВПС	–	врожденный порок сердца	РК	–	радикальная коррекция
ИК	–	искусственное кровообращение	ТФ	–	тетрада Фалло
ЛА	–	легочная артерия			

Введение

Наиболее распространенным типом цианотического врожденного порока сердца (ВПС) является тетрада Фалло (ТФ). Распространенность заболевания составляет 0,34 на 1 000 живорожденных младенцев. ТФ диагностируют у 8–13% пациентов с ВПС [1]. Без радикальной коррекции (РК) ТФ средняя продолжительность жизни пациентов не превышает 13 лет. Неоперированные больные чаще всего умирают от тромбоэмболии сосудов головного мозга с образованием абсцессов, развитием сердечной недостаточности, инфекционного эндокардита.

Хирургические подходы лечения ТФ прошли путь от единственно имеющихся в арсенале хирурга паллиативных методов лечения до первичной радикальной коррекции в неонатальном периоде. Как писал В.В. Алекси-Месхишвили: «Любая операция имеет несколько фаз: фаза скепсиса, фаза необычайного энтузиазма и увлечения, а затем операция находит себе место в арсенале хирурга». На сегодняшний день первичная РК в раннем детском возрасте является основным видом хирургической помощи пациентам с ТФ. И все чаще оперированные пациенты попадают в поле зрения взрослых кардиологов, что говорит о хороших результатах коррекции ТФ. Несмотря на это, все же еще остаются краеугольные вопросы относительно возраста пациентов на момент операции, необходимости и обоснованности предшествующих паллиативных операций, типов реконструкции пути оттока правого желудочка и влияния этих и других факторов на выживаемость, ближайшие и отдаленные результаты операции, частоту и виды реопераций.

В клинической практике хирурги, специализирующиеся на лечении ВПС, часто сталкиваются с тяжелой когортой пациентов, которым невозможно выполнить одномоментную РК. Детей с низким весом при рождении и/или недоношенностью, с выраженной гипоплазией сосудов малого круга кровообращения, частыми одышечно-цианотическими приступами, хромосомными аномалиями, множественными врожденными пороками развития или другими сопутствующими заболеваниями,

такими как внутричерепное кровоизлияние, сепсис или другие нарушения со стороны внутренних органов, разумно рассматривать как пациентов высокого риска. С учетом тяжести состояния такие больные требуют коррекции ТФ непосредственно в период новорожденности, при этом поэтапная коррекция порока предпочтительнее в сравнении с одномоментной РК ТФ. У данной когорты пациентов в рамках «моста» к РК выполняют паллиативные вмешательства. На сегодняшний день все чаще специалисты прибегают к малоинвазивному паллиативному вмешательству, увеличивающему антеградный поток в малый круг кровообращения – стентированию выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) [2]. Результатом являются более эффективный кислородный обмен и предотвращение диастолического оттока, который возникает при «физиологии шунтирования», а также отсутствие снижения перфузионного давления в аорте и коронарных артериях. При этом важным для кардиохирургов остается вопрос эксплантации стента из ВОПЖ при проведении РК и дальнейшей судьбы клапана легочной артерии (ЛА).

Целью настоящего исследования стал анализ технических аспектов, связанных с эксплантацией стентов из ВОПЖ и реконструкцией клапана ЛА при РК ТФ, и результатов последующего хирургического лечения данных пациентов.

Материалы и методы

В исследование были включены 25 детей: 12 мальчиков и 13 девочек с цианотической формой ТФ, получивших двухэтапную коррекцию ВПС (1-й этап – стентирование ВОПЖ, 2-й этап – РК ТФ). В данной группе у 8 (32%) детей был установлен диагноз ТФ, тип двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка. Медиана возраста детей на момент паллиативного вмешательства в виде стентирования ВОПЖ составила 72,0 [33,0; 111,0] дня, медиана массы тела – 3,6 [2,8; 4,4] кг, медиана насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) – 80,0 [75,0; 83,5] %. Десять (40%) детей были недоношенными. Перинатальное поражение центральной нервной системы отмечено у 12 (48%) детей. У всех детей наблюдались частые одышечно-цианотические приступы, медиана SpO_2 не превышала 80%. Также у данных пациентов зарегистрировано наличие множественных врожденных пороков развития, в том числе головного мозга, задержка внутриутробного развития.

В рамках поэтапной коррекции ТФ в качестве малоинвазивного паллиативного вмешательства детям выполнено стентирование ВОПЖ. Стентирование проведено в рентгеноперационной в условиях интубационного наркоза с искусственной вентиляцией легких. Во всех случаях доступ осуществлен через правую бедренную вену по методике Сельдингера. Применены коронарные баллонорасширяемые голометаллические стенты диаметром 5 мм, длина стента определена протяженностью зоны стенозирования и необходимостью надежной фиксации стента (стремились к минимизации выхода стента в ЛА дистальной кромкой стента, проксимальная кромка – в области ВОПЖ с перекрытием фиброзного кольца клапана ЛА и подклапанного стеноза (зачастую 18–20 мм)). Далее по коронарному проводнику в зону стеноза доставлен и имплантирован коронарный стент без лекарственного покрытия. После завершения процедуры удален интродьюсер и проведен гемостаз, наложена давящая повязка на область пункции общей бедренной вены на 12–24 ч.

Все дети после стентирования ВОПЖ помимо симптоматической терапии получали аспирин из расчета 3 мг/кг 1 раз в сутки до момента проведения РК в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Статистические методы

Результаты исследования обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, Inc., США). Проведена проверка на нормальность распределения данных по критерию Колмогорова – Смирнова, в связи с отсутствием нормального распределения данных использованы непараметрические критерии. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентили). При оценке различий количественных показателей применены непараметрический критерии Манна – Уитни, при оценке динамики в одной группе – критерий Уилкоксона. Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применен критерий хи-квадрат Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05.

Результаты

Отмечена положительная динамика клинического состояния детей сразу же после вмешательства. Медиана насыщения артериальной крови кислородом поднялась до 95%, градиент на ВОПЖ уменьшился до 53 мм рт. ст. Показатели градиента давления на ВОПЖ являются относительными и удовлетворительными и в большей степени свидетельствуют о морфологии данного порока сердца с наличием дефекта межжелудочковой перегородки, чем о стенозе ВОПЖ (табл. 1).

У одного ребенка через 2 мес. после установки стента наблюдался выраженный рестеноз непосредственно в стенте, что потребовало экстренного наложения системно-легочного анастомоза (модифицированный шунт Блелока – Тауссиг). Однако через 2 ч после «открытой» операции у ребенка отмечена асистолия, реанимационные мероприятия в

полном объеме не увенчались успехом – констатирована биологическая смерть.

В госпитальном периоде наблюдения после установки стента в ВОПЖ не зарегистрировано кровотечений, потребовавших стернотомии, не наблюдалось гематом в области пункции общей бедренной вены. Также не приходилось брать детей повторно в рентгеноперационную для реинтервенции. Во всех случаях проведения процедуры достигнут желаемый эффект. Исходя из этого можно сделать заключение, что в госпитальном периоде стентирование ВОПЖ является эффективным и безопасным методом паллиативной помощи коморбидным детям с цианотической формой ТФ (табл. 2).

В среднем через 3 мес. выполнена радикальная коррекция с эксплантацией стента в условиях ИК. За это время мы не наблюдали повторных госпитализаций детей в связи с ухудшением их состояния. За время нахождения стента в ВОПЖ дети активно прибавляли в весе, происходила редукция гипоплазии ЛА, цианотический синдром не рецидивировал (табл. 3).

Таблица 1. Особенности интраоперационного периода стентирования ВОПЖ
Table. Features of the intraoperative RVOT stenting period

Показатель / Indicator	Значения / Values
Динамика медианы SpO_2 / Median SpO_2 dynamics, %	80–95
Динамика градиента ВОПЖ, мм рт. ст. / RVOT pressure gradient dynamics, mmHg	72–53
Дней ИВЛ / Ventilation, days	< 1
Дней в АРО / Stay in the intensive care unit, days	2
Дней в КХО / Stay in the Cardiovascular Surgery Department, days	1

Примечание: *АРО – отделение анестезиологии и реанимации; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КХО – кардиохирургическое отделение.*
Note: *RVOT – right ventricular outflow tract.*

Радикальная коррекция тетрады Фалло

РК ТФ выполнена в условиях ИК через стернотомический доступ. После вскрытия перикарда тщательно мобилизуется ствол, бифуркация и ветви ЛА. Вводится расчетная доза гепарина 300 МЕ/кг. Далее восходящую аорту канюлируют артериальной канюлей стандартной методикой. При бикавальной канюляции используются тонкостенные пластиковые угловые канюли. Важно выполнить дренаж левых отделов сердца через правую верх-

Таблица 2. Показатели безопасности и эффективности стентирования выводного отдела правого желудочка (n = 25)
Table 2. Indicators of safety and effectiveness of RVOT stenting in the group 1 (n = 25)

Показатель / Indicator	Стентирование ВОПЖ / RVOT stenting (n = 25)
Незапланированное вмешательство по основному заболеванию (МБТШ) / Unplanned intervention for the underlying disease (BTS), n	1
Кровотечения, потребовавшие рестернотомии / Bleeding that required resternotomy, n	0
Смерть / Death, n	1 (после наложения МБТШ) / (after applying the BTS)

Примечание: *ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; МБТШ – модифицированный шунт Блелока – Тауссиг.*
Note: *BTS – Blalock-Taussig Shunt; RVOT – right ventricular outflow tract.*

Таблица 3. Динамика клинико-функционального статуса пациентов группы стентирования выводного отдела правого желудочка от момента поступления в клинику для паллиативного вмешательства до радикальной коррекции тетрады Фалло
Table 3. Dynamics of the clinical and functional status of patients in group with RVOT stenting from the moment of admission to the clinic for palliative intervention to radical correction of TOF

Показатель / Indicator	До стентирования ВОПЖ / Before RVOT stenting (n = 25)	До РК ТФ / Before RC of ToF (n = 24)	p
Вес, кг/ Weight, kg	3,6 [2,8; 4,4]	5,5 [4,8; 6,2]	0,00004
SpO_2, %	80,0 [75,0; 83,5]	94,5 [91,7; 98,0]	0,000035
Ствол ЛА, см/ PA trunk, cm	0,5 [0,4; 0,61]	0,7 [0,5; 0,8]	0,0007
Индекс КДО ЛЖ, мл/м^2, EDV LV index, mL/m^2	23,07 [17,24; 29,41]	32,3 [25,9; 50]	0,000061
Z-value ствола ЛА, мм / Z value of the PA trunk, mm	–3,46 [–4,25; –1,98]	–2,54 [–3,56; –1,25]	0,079
Z-value правой ЛА, мм / Z value of the right PA, mm (mm)	–0,76 [–0,27; 0,38]	0,85 [0,01; 1,71]	0,057
Z-value левой ЛА, мм / Z value of the left PA, mm	–0,19 [–1,08; 0,44]	1,05 [–0,09; 2,19]	0,58
Индекс Nakata / Nakata index	137,3 [91,5; 177,8]	137,7 [124,1; 172,9]	0,426
Индекс McGoona / McGoona index	0,8 [0,6; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,35
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст. / RVOT pressure gradient, mmHg	72,0 [60,0; 77,0]	70,0 [66,0; 90,0]	0,024

Примечание: *ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; РК – радикальная коррекция; ТФ – тетрада Фалло.*
Note: *EDV LV – end-diastolic volume of the left ventricle; PA – pulmonary artery; RC – radical correction; RVOT – right ventricular outflow tract; TOF – tetralogy of Fallot.*

нюю легочную вену левожелудочковым дренажом 10 Fr. После изучения анатомии ветвления коронарных артерий в бессосудистой зоне выполняется разрез ВОПЖ таким образом, чтобы избежать травмы крупной правожелудочковой ветви правой коронарной артерии. При ранее стентированном ВОПЖ на данном этапе оперативного вмешательства проводится эксплантация стента. Пальпаторно изучается расположение стента в ВОПЖ и стволе ЛА. Разрез ВОПЖ выполняется продольно 5–10 мм от фиброзного кольца ЛА по направлению к верхушке скальпелем. Протяженность разреза – около 6–7 мм. В случае расположения правожелудочковой ветви на пути вентрикулотомии следует выполнить немного косой разрез, при этом возможно пересечение ветвей правожелудочковой артерии, идущей к гипертрофированному миокарду ВОПЖ, участвующей в обструкции. После оголения передней поверхности стента его иссечение производится острым путем вдоль стенок. Прилежащий к стенту миокард участвует в динамической обструкции пути оттока от правого желудочка и должен быть удален в процессе миоэктомии, именно поэтому не стоит бояться во время эксплантации стента иссекать прилежащий миокард (рис. 1).

Стент из ствола ЛА обычно удаляется свободно (рис. 2). Редко отмечалось его врастание. Однако возможно интимное сращение со створками клапана ЛА, при этом почти всегда их можно отделить от стента без существенного повреждения.

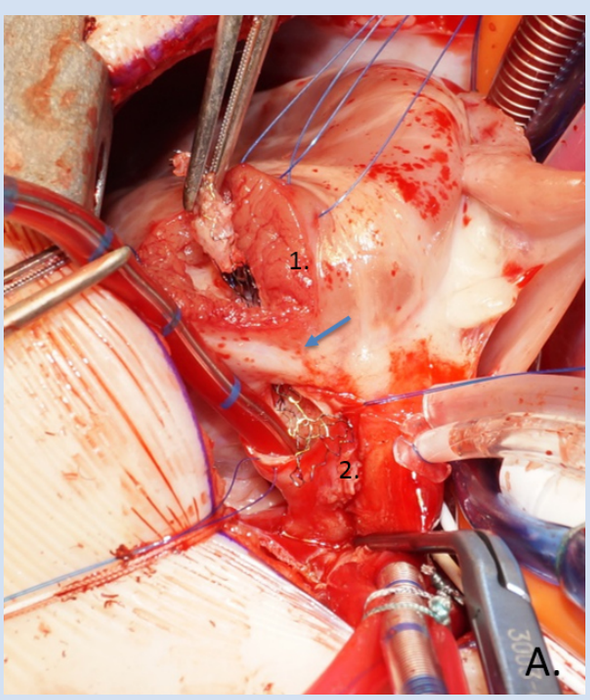


Рисунок 1. Оголенный стент через вентрикулотомический разрез ВОПЖ
Примечание: *синей стрелкой отмечена ветвь коронарной артерии; 1 – продольный разрез на ВОПЖ, 2 – продольный разрез ствола ЛА.*
Figure 1. The bare stent explantation using a ventriculotomy incision on RVOT
Note: *the blue arrow indicates the branch of the coronary artery; 1 – longitudinal incision on RVOT, 2 – longitudinal section of PA trunk.*

На данном этапе тактически важно оценить диаметр клапана ЛА относительно расчетных размеров. Если клапан ЛА адекватных размеров и есть возможность сохранить целостность фиброзного кольца клапана, можно выполнить так называемую ограниченную вентрикулотомию и устранить дистальные сегменты стеноза путем резекции остаточных гипертрофических элементов передней стенки. Однако, как правило, дети, направленные на стентирование ВОПЖ, имеют выраженную гипоплазию клапана ЛА. Поэтому еще на этапе паллиативного стентирования ВОПЖ кардиокоманда предполагает, что дизайн будущей реконструкции пути оттока в малый круг кровообращения потребует трансаннулярной пластики. В таких случаях вентрикулотомный разрез продлевается на ствол ЛА строго по передней комиссуре клапана ЛА, выполняется дозированная трансаннулярная пластика ксеноперикардиальной заплатой «Кемперипласт» с использованием непрерывного обвивного шва нитью Prolene 6.0. Как правило, выполнение трансаннулярной пластики занимает не более 10 мин, что незначительно удлиняет время ИК. После чего выполняется стандартная миоэктомия и миотомия из ВОПЖ. Последним этапом закрывается дефект межжелудочковой перегородки заплатой «Кемперипласт» из ксеноперикарда. После основных этапов оперативного вмешательства и остановки ИК всем детям выполнена контрольная чреспищеводная эхокардиография, по результатам которой оценены герметичность заплаты на межжелудочковой перегородке, компетентность трикуспидального клапана, функция левого и правого желудочков, а также уровень остаточного стеноза ВОПЖ. Градиент давления между правым желудочком и ЛА более 30 мм рт. ст. являлся показанием к возобновлению ИК и повторной ревизии ВОПЖ. Далее выполнены деканюляция, тщательный гемостаз и послойное ушивание послеоперационной раны (табл. 4).

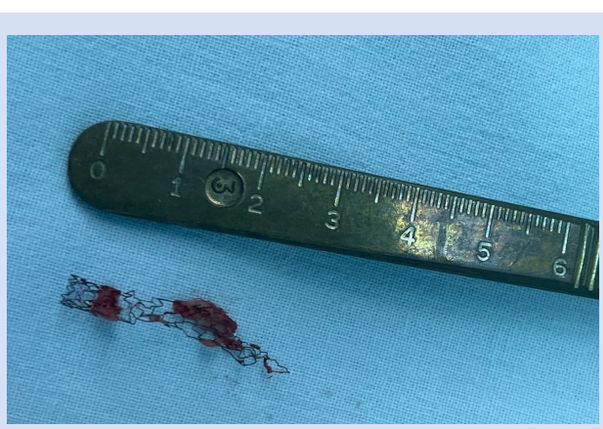


Рисунок 2. Извлеченный из ВОПЖ стент
Figure 2. The stent explanted from RVOT

Ранний послеоперационный период

На вторые сутки после РК ТФ у 8,3% (n = 2) детей наблюдалась выраженная дыхательная недостаточность из-за пареза купола диафрагмы, что требовало его пликации с достижением положительного клинического эффекта. У одного ребенка (4,2%) на пятые сутки после РК развилась полная атриовентрикулярная блокада, потребовавшая установки электрокардиостимулятора. Спустя 2 мес. после проведения РК у одного ребенка наблюдалось увеличение градиента давления на ветвях ЛА до 54 мм рт. ст. Пациент был в плановом порядке госпитализирован для проведения пластики ЛА в условиях ИК. Операция прошла успешно (табл. 5).

Зарегистрировано 2 (8,3%) летальных исхода. У первого ребенка на следующее утро после операции произошла остановка сердечной деятельности, больному проведен прямой массаж сердца, подключена экстракорпоральная мембранная оксигенация. Причиной остановки, по-видимому, явилось массивное внутрижелудочковое кровотечение в головной мозг – учитывая характер и тяжесть интракраниальной катастрофы, экстракорпоральная мембранная оксигенация была остановлена на седьмые сутки, констатирована биологическая смерть. Второму ребенку успешна проведена РК, но после выписки из стационара ребенок умер от внесердечных причин в связи со множественными врожденными пороками развития.

После выписки с одним ребенком, перенесшим РК ТФ, и его родственниками был потерян контакт, судьба пациента неизвестна.

Отдаленный послеоперационный период

Спустя год после РК дети в плановом порядке поступали в поликлинику кардиоцентра на скрининговые обследования (табл. 6). На очные визиты через год явились 76% (n = 19) пациентов. Двое (8%) детей переехали в другой регион, в связи с чем явка в поликлинику была невозможной. С родителями этих детей был установлен телефонный контакт.

Таблица 5. Клинические конечные точки в раннем послеоперационном периоде радикальной коррекции тетрады Фалло
Table 5. Clinical endpoints in the early postoperative period of radical correction of the tetralogy of Fallot

Показатель / Indicator	n = 24
Незапланированная операция по основному заболеванию / Unplanned surgery for the underlying disease, n	1
ОНМК / Stroke, n	0
Рентгенэндоваскулярная окклюзия большой аортолегочной коллатерали / Image-guided endovascular occlusion of MAPCA, n	5
Пликация купола диафрагмы / Diaphragm plication, n	2
Смерть / Death, n	2

Примечание: *ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.*
Note: *MAPCA – major aortopulmonary collateral artery.*

Таблица 6. Данные эхокардиографии у пациентов через 12 мес. наблюдения
Table 6. Echocardiography data of patients at 12-month follow-up

Показатель / Indicator	n = 19
Вес, кг / Weight, kg	8 [7,10; 8,75]
Реканализация ДМЖП / Recanalization of VSD	0
Регургитация на ТК / Tricuspid regurgitation	0,75 [0,12; 1,00]
Регургитация на клапане ЛА / Pulmonary regurgitation	2,5 [1,62; 3,00]
Индекс КДО ЛЖ, мл/м^2 / EDV LV index, mL/m^2	71,42 [57,17; 72,17]
Размеры ПЖ, см / RV dimensions, cm	1,4 [1,3; 1,5]
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст. / RVOT pressure gradient, mmHg	12 [9,5; 25,5]

Примечание: *ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ПЖ – правый желудочек; ТК – трикуспидальный клапан.*
Note: *EDV LV – end-diastolic volume of the left ventricle; RV – right ventricle; RVOT – right ventricular outflow tract; VSD – ventricular septal defect.*

Таблица 4. Периоперационные и госпитальные исходы радикальной коррекции тетрады Фалло
Table 4. Perioperative and in-hospital outcomes after RC of TOF

Показатель / Indicator	Поэтапная коррекция ТФ / Step-by-step correction of TF (n = 24)
Время ИК, мин / Cardiopulmonary bypass time, min	127,5 [119,0; 144,5]
Время пережатия аорты, мин / Aortic clamping time, min	86,0 [77,5; 94,75]
Трансаннулярная пластика / Transannular repair, n	20
Дней в АРО / Stay in the intensive care unit, days	7,5 [5,0; 10,2]
Дней в КХО / Stay in the Cardiovascular Surgery Department, days	9,5 [7,0; 13,0]
Дней ИВЛ / Ventilation, days	2,5 [1,0; 4,0]
SpO_2, %	98,0 [98,0;99,0]
Градиент давления ВОПЖ, мм рт. ст. / RVOT pressure gradient, mmHg	16,5 [9,0; 26,0]

Примечание: *АРО – отделение анестезиологии и реанимации; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИК – искусственное кровообращение; КХО – кардиохирургическое отделение; ТФ – тетрада Фалло.*
Note: *RVOT – right ventricular outflow tract; TOF – tetralogy of Fallot.*

Обсуждение

До сегодняшнего дня нет единого мнения специалистов относительно оптимального метода лечения тяжелой когорты детей с ТФ. Сроки хирургического вмешательства зависят от нескольких факторов, включая зависимость от открытого артериального протока, тяжесть обструкции в ВОПЖ, частоту одышечно-цианотических приступов. У большинства новорожденных с ТФ можно отложить плановую РК порока до 3–6-месячного возраста. Новорожденным с низкой массой тела при рождении, тем, кто зависим от открытого артериального протока, детям с выраженным цианозом незамедлительно требуется паллиативное вмешательство или РК порока. Оптимальная стратегия лечения младенцев раннего возраста с симптоматической ТФ остается дискутабельной. Наиболее распространенным методом паллиативной помощи является наложение шунта Блелока – Тауссиг – Томаса. Однако в последнее время достижения в области эндоваскулярной хирургии при ВПС способствовали внедрению катетерных вмешательств, в том числе в качестве паллиативной помощи [3].

В современных рекомендациях Российской Федерации по ведению пациентов с ТФ стентирование ВОПЖ как метод паллиативной помощи весьма ограничен. Стентирование ВОПЖ выполняют в качестве повторной паллиативной операции у детей старше одного года, находящихся в тяжелом состоянии, при невозможности проведения другого вида паллиативного лечения [4]. На сегодняшний день нет большой доказательной базы данных пациентов, однако указанная методика набирает все больший интерес и появляется все больше исследований в этой области.

В недавнем многоцентровом исследовании, в которое было включено 572 ребенка с ТФ, сравнивали эффективность поэтапного лечения ТФ с одномоментной РК. Согласно результатам исследования, лучшая выживаемость в раннем послеоперационном периоде представлена в группе поэтапной стратегии коррекции ВПС в сравнении с одномоментной РК. Однако долгосрочная выживаемость была сопоставима (10% в группе поэтапной коррекции и 7% в группе одномоментной коррекции) [5].

Белорусские исследователи из Республиканского научно-практического центра детской хирургии провели анализ РК ТФ у детей после стентирования ВОПЖ и наложения модифицированного аортолегочного анастомоза по Блелоку – Тауссиг. Авторы не нашли принципиальных различий. Однако после наложения аортолегочных анастомозов в большем проценте случаев требовалась реконструкция ветвей ЛА [6].

В представленном нами исследовании стентирование ВОПЖ проведено тяжелой когорте детей со множественными пороками развития. У данных детей была выраженная гипоплазия клапана ЛА (медиана Z-value – 3,46). При проведении РК в 83% случаев потребовалось выполнить трансаннулярную пластику ВОПЖ. После удаления стента зачастую удается сохранить створки клапана ЛА – вентрикулотомный разрез продлевается на ствол ЛА строго по передней комиссуре клапана ЛА. Таким образом возможно частично сохранить запирательную функцию клапана ЛА.

Более нами не найдено опубликованных данных об особенностях проведения РК после стентирования ВОПЖ, что указывает на актуальность данного направления и необходимость его последующего изучения.

Заключение

Паллиативная помощь в виде стентирования ВОПЖ проведена с низкой частотой осложнений, всего у 4% детей отмечен летальный исход, обусловленный рестенозом в стенте. Тридцатидневная выживаемость составила 96%. Пациентам оказана эффективная паллиативная помощь благодаря улучшенной оксигенации после процедуры и хорошему росту ЛА и левого желудочка к моменту РК. При проведении РК в 16% случаев удалось избежать трансаннулярной пластики. Не возникало значительных проблем при эксплантации стента во время проведения РК. В отдаленном послеоперационном периоде тотальная регургитация на клапане ЛА не наблюдалась. Предполагается, что в будущем все дети из данного исследования в плановом порядке будут направлены на протезирование ВОПЖ клапаносодержащим кондуитом. Недостаточный уровень изученности проблемы подразумевает необходимость ее дальнейшего исследования.

Конфликт интересов

А.А. Ляпин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца»).

Информация об авторах

Ляпин Антон Александрович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного

Author Information Form

Lyapin Anton A., PhD, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ляпин А.А., Тарасов Р.С. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(5):349 353. doi:10.17116/kardio202114051349

2. Valderrama P., Garay F., Springmüller D., Briones Y., Aguirre D,. González R., Becker P., Zamora G., Sánchez L., Castillo G., Palominos G., Cárdenas L. Initial Experience in Chile with Stent Implantation in the Right Ventricle Outflow Tract in High-Risk Patients with Tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 2020;41(4):837-842. doi: 10.1007/s00246-020-02321-2.

3. Qureshi A.M., Caldarone C.A., Wilder T.J. Transcatheter Approaches to Palliation for Tetralogy of Fallot. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2022;25:48-57. doi: 10.1053/j.pcsu.2022.05.001.

4. Тетрада Фалло: клинические рекомендации, 2023. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. 37 с.

5. Goldstein B.H., Petit C.J., Qureshi A.M., McCracken C.E., Kelleman M.S., Nicholson G.T., et all. Comparison of Management Strategies for Neonates With Symptomatic Tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2021;77(8):1093-1106. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.048.

6. П.Ф. Черноглаз, Ю.И. Линник, А.В. Башкевич, Е.В. Королькова, А.И. Савчук, Н.С. Шевченко, К.В. Дроздовский. Радикальная коррекция тетрады Фалло у детей после стентирования выходного отдела правого желудочка. Неотложная кардиология и кардиососудистые риски. 2019;3(2): 734–738.

REFERENCES

1. Lyapin AA, Tarasov RS. Modern data on correction of tetralogy of Fallot. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2021;14(5):349 353. doi:10.17116/kardio202114051349 (In Russian)

2. Valderrama P., Garay F., Springmüller D., Briones Y., Aguirre D,. González R., Becker P., Zamora G., Sánchez L., Castillo G., Palominos G., Cárdenas L. Initial Experience in Chile with Stent Implantation in the Right Ventricle Outflow Tract in High-Risk Patients with Tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 2020;41(4):837-842. doi: 10.1007/s00246-020-02321-2.

3. Qureshi A.M., Caldarone C.A., Wilder T.J. Transcatheter Approaches to Palliation for Tetralogy of Fallot. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu. 2022;25:48-57. doi: 10.1053/j.pcsu.2022.05.001.

4. Tetrada Fallo: klinicheskie rekomendacii, 2023. – Moscow: Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii, 2023. 37 p. (In Russian)

5. Goldstein B.H., Petit C.J., Qureshi A.M., McCracken C.E., Kelleman M.S., Nicholson G.T., et all. Comparison of Management Strategies for Neonates With Symptomatic Tetralogy of Fallot. J Am Coll Cardiol. 2021;77(8):1093-1106. doi: 10.1016/j.jacc.2020.12.048.

6. Charnahlaz P.F., Linnik Y.I., Bashkevich A.V., Korolkova E.V., Savchuk A.I., Shevchenko N.S., Drozdovski K.V. Radical correction of fallot's tetralogy in children after right ventricle outflow stenting. Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks]. 2019;3(2): 734–738. (In Russian)

Для цитирования: *Ляпин А.А. Технические аспекты и результаты радикальной коррекции тетрады Фалло у детей после стентирования выводного отдела правого желудочка: фокус на клапан легочной артерии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 66-73. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-66-73*

To cite: *Lyapin A.A. Key technical aspects and results of radical correction of the tetralogy of Fallot in children after right ventricular outflow tract stenting: emphasis on the pulmonary artery valve. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 66-73. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-66-73*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-74-86

СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ КОРНЯ АОРТЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р.Н. Комаров, И.М. Васалатий, М.И. Ткачёв, Р.М. Исаев, А.О. Шумахова, Д.В. Мурылев, Е.Ю. Соленова, А.М. Рашидова

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

• Продемонстрированы результаты клапаносберегающих и реконструктивных вмешательств на корне аорты. Выборка пациентов позволяет выполнить сравнение и разработать собственный подход к лечению пациентов с той или иной патологией корня аорты. Разработанная нами операция «русский кондуит» является еще одним возможным вариантом коррекции порока аортального клапана и корня аорты.

Цель	Исследование направлено на разработку оптимальной стратегии хирургического лечения патологии корня аорты. В работе рассматриваются современные методы хирургического вмешательства, такие как процедура Бенталла – Де Боно, классическая и модифицированная методики David, операция «русский кондуит», а также процедура Росса.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный анализ 183 пациентов, перенесших операции по поводу заболеваний корня аорты. Пациенты были разделены на пять групп в зависимости от применяемого метода лечения. Оценивались клинические и инструментальные показатели в среднеотдаленные сроки.
Результаты	Показано, что процедура David имеет преимущество перед операцией Бенталла – Де Боно у пациентов с интактными створками аортального клапана. Процедура «русский кондуит» продемонстрировала сопоставимые с классической операцией David результаты безопасности и долговечности, а также хорошие гемодинамические показатели. Высокая частота резидуальной аортальной недостаточности отмечена после реконструкции створок при использовании модифицированного метода David.
Заключение	Результаты подтверждают, что методики с использованием аутологичных тканей, такие как «русский кондуит» и «защищенный Росс», являются эффективными и безопасными альтернативами традиционным методам протезирования. Процедура David остается предпочтительной при отсутствии повреждений створок аортального клапана, в то время как операции, включающие полное протезирование, целесообразны для пациентов с их выраженной патологией.

Ключевые слова Корень аорты • Клапаносохраняющие операции • David • Росс • Бенталл – Де Боно

Поступила в редакцию: *04.05.2024;* ***поступила после доработки:*** *10.07.2024;* ***принята к печати:*** *19.08.2024*

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*

INDICATIONS FOR VALVE-SPARING AND RECONSTRUCTIVE AORTIC ROOT SURGERY: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

R.N. Komarov, I.M. Vasalatiy, M.I. Tkachev, R.M. Isaev, A.O. Shumahova, D.V. Murylev, E.Yu. Solenova, A.M. Rashidova

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 review presents the results of valve-sparing and reconstructive aortic root surgeries. The results of the analysis of patients` data can help specialists to compare and develop novel approaches to the treatment of patients with aortic root diseases. The presented "Russian conduit" procedure developed by the authors is an option for treatment of the aortic valve and aortic root defects.

Aim	To develop an optimal technique for surgical treatment of aortic root pathologies. The review presents data on modern surgical approaches in the management of the disease, including the Bentall-De Bono procedure, "classic" and "modified" David procedures, the "Russian Conduit" procedure, and the Ross procedure.
Methods	The retrospective study involved 183 patients who underwent surgeries for aortic root pathologies. Patients were divided into five groups based on the surgical techniques. Clinical and laboratory data were evaluated in the mid-term postoperative period. Statistical analysis included comparative methods using various criteria and tests.
Results	The David procedure was advantageous over the Bentall-De Bono procedure for patients with intact aortic valve leaflets. The "Russian conduit" procedure demonstrated safety and durability comparable to the classic David procedure, along with good hemodynamic performance. There was a higher frequency of residual aortic regurgitation following leaflet repair within the "modified" David procedure.
Conclusion	The results confirm that techniques using autologous tissues, such as the "Russian conduit" and "Protected Ross" are effective and safe alternatives to traditional replacement methods. The David procedure remains preferable for patients without leaflet damage, while procedures involving complete replacement are advisable for patients with severe valve pathology.

Keywords Aortic root • Valve-sparing surgery • David • Ross • Bentall-De Bono

Received: *04.05.2024;* ***received in revised form:*** *10.07.2024;* ***accepted:*** *19.08.2024*

Список сокращений

АК – аортальный клапан ИК – искусственное кровообращение

Введение

При патологии корня аорты проблема выбора оперативного приема объясняется большим разнообразием возможных операций в этой анатомической области. Идеальный метод характеризуется минимальным количеством послеоперационных осложнений, свободой от реопераций и хорошим качеством жизни пациента после вмешательства.

Классическая процедура протезирования корня аорты с использованием клапаносодержащего кондуита, операция Бенталла – Де Боно, до сих пор остается «золотым стандартом» во всем мире [1]. Однако, несмотря на превосходные ранние послеоперационные результаты, пациенты, перенесшие данное вмешательство, имеют долгосрочный кумулятивный риск, связанный с тромбоэмболическими осложнениями, инфекционным эндокардитом, структурным и неструктурным повреждением протеза, а также с антикоагулянтной терапией [2].

Развитие техники хирургии корня аорты привело к эволюционированию процедуры Бенталла – Де Боно, когда вместо механического клапана было предложено использовать синтетический кондуит, содержащий каркасный или бескаркасный биопротез. Данная методика известна как процедура БиоБенталл (BioBentall) [3]. Следующая веха развития хирургии корня аорты связана с такими знаменитыми кардиохирургами, как M. Yacoub и T.E. David, – авторами одноименных клапаносохраняющих методик [4, 5]. Анализ мировой литературы

показал, что для некоторых групп пациентов клапаносохраняющие методики являются предпочтительнее: так, при остром расслоении аорты типа А и синдроме Марфана они демонстрируют лучшие клинические исходы по сравнению с операцией Бенталла – Де Боно [6].

В последние годы широкое распространение в практической кардиохирургии получила процедура реконструкции аортального клапана (АК) путем неокуспидизации аутоперикардиальными створками, показывающая впечатляющие гемодинамические результаты, а также свободу от повторных вмешательств. При аневризме аорты и дегенеративно измененных створках АК наиболее физиологически и хирургически удобным вариантом лечения может стать комбинация операции Бенталла – Де Боно и неокуспидизации АК аутологичным перикардом – «русский кондуит» [7].

Различные анатомические и патоморфологические варианты поражения корня аорты и аортального клапана диктуют хирургам необходимость выбора конкретной стратегии по ведению пациента, однако с появлением новых хирургических подходов возникли значимые нерешенные проблемы, связанные с вмешательствами на корне аорты: отсутствие унифицированных рекомендаций по определению показаний к тому или иному вмешательству с учетом внедрения новых хирургических подходов; недостаточная представленность отдаленных результатов применения новых методик реконструкции и протезирования корня аорты в сравнении с классическими хирургическими подходами.

Таким образом, необходима разработка современной стратегии хирургического лечения патологии корня аорты с учетом сравнительной характеристики классических и новых реконструктивных методов протезирования корня аорты.

Материалы и методы

Исследование включило ретроспективный анализ 183 пациентов, подвергшихся хирургическому лечению патологии корня аорты в клинике факультетской хирургии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России в период с 2014 по 2021 гг.

Все пациенты (n = 183) разделены на пять групп:

• группа I (David) – больные с трехстворчатой анатомией АК и отсутствием структурного поражения створок, перенесшие процедуру David (n = 41);

• группа II (модифицированная операция David) – пациенты с трехстворчатой или бикуспидальной анатомией АК и частичным структурным поражением створок, перенесшие процедуру David с дополнительным пластическим вмешательством на нативных створках (n = 29);

• группа III («русский кондуит») – пациенты с патологией корня и восходящей аорты, а также значимым поражением АК, перенесшие оригинальную процедуру «русский кондуит» (n = 26);

• группа IV (операция Росса) – пациенты с патологией корня и восходящей аорты, а также значимым поражением АК, перенесшие процедуру reinforced Ross («защищенный Росс») (n = 33);

• группа V (операция Бенталла – Де Боно, контрольная группа) – пациенты с патологией корня и восходящей аорты, а также значимым поражением АК, перенесшие процедуру Бенталла – Де Боно с использованием механического протеза АК (n = 54).

Показания к вмешательству на корне аорты основаны на рекомендациях ESC 2014 г. [8] и ESC/EACTS 2021 г. [9].

Стратегия выбора хирургического метода лечения

При аневризме или расширении корня аорты с аннулодилатацией трикуспидального АК, значимой регургитацией и отсутствием компрометации створок нами выполнена процедура David.

При остром расслоении аорты II типа по Дебейки со значимой аортальной регургитацией и отсутствием компрометации створок нами выполнена процедура David или Бенталла – Де Боно.

В случае аневризмы или расширения корня аорты в сочетании с выраженной деструкцией АК, в зависимости от возраста, клинического статуса, наличия противопоказаний к пролонгированному времени ИК и пережатия аорты, а также предпочтений пациента, мы выполняли операцию Бенталла – Де Боно, процедуру «русский кондуит» или операцию Росса.

У пациентов с бикуспидальным АК, частичной компрометацией створок или без нее мы стремились сохранить нативный клапан, выполняя процедуру реимплантации с помощью модифицированной операции David, однако в случае прогнозируемой неудачи (значимое кальцинированное поражение части створки или нарушение геометрии) проводили удаление нативного клапана с протезированием («русский кондуит» или процедура Росса).

В случае аневризмы или расширения корня аорты с аннулодилатацией трикуспидального АК, значимой регургитацией и частичной компрометацией створок выполняли модифицированную операцию David, процедуру «русский кондуит» или операцию Росса.

Операция «русский кондуит» проведена 26 (14,2%) пациентам. Оригинальный метод протезирования корня аорты разработан в клинике аортальной хирургии Сеченовского университета. Более подробно данный метод и его модификации описаны в соответствующей статье [7].

Операция «защищенный Росс» выполнена 33 (18%) пациентам. Решение в пользу данной процедуры принимается после доказательства компетенции клапана и ствола легочной артерии по резуль-

татам трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Исключаются пациенты с легочной гипертензией, тяжелой коморбидной или кардиальной патологией, у которых пролонгация искусственного кровообращения (ИК) и пережатия аорты связана с высоким риском. Данную процедуру мы выполняли в условиях стандартного подключения ИК с использованием фармакохолодовой кардиоплегии.

Операция David выполнена 41 (22,4%) пациенту. Для стандартной процедуры отбирались пациенты с трикуспидальной анатомией АК и отсутствием признаков какой-либо компрометации створок. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография позволяла принять окончательное решение о выполнении реимплантации АК. Данную процедуру мы проводили в условиях стандартного подключения ИК с использованием фармакохолодовой кардиоплегии.

Модифицированная операция David выполнена 29 (15,8%) пациентам. В данную когорту включены пациенты с бикуспидальной анатомией и интактными створками либо с бикуспидальной/трикуспидальной анатомией и частичной компрометацией створок. В данном контексте рассматривается любая анатомия бикуспидального аортального клапана по классификациям Sievers и Michelena. Частичная компрометация створки представляет собой грубый фиброз или кальциноз в основании или у свободного края створки либо в шве в случае со спаянным бикуспидальным аортальным клапаном. Нетипичность такой процедуры David заключается в необходимости дополнения реимплантации АК пластикой нативной створки.

При выполнении операции David в нетипичном варианте мы придерживались концепции иссечения скомпрометированного участка и замещения его вставкой из аутологичного перикарда, предварительно обработанного 0,6% раствором глутарового альдегида. В зависимости от примерной формы частичного поражения створки мы выполняли три- или квадриангулярную резекцию. Подключение ИК, кардиоплегии, экспозиция и мобилизация КА не отличались от таковых при классической процедуре David.

Мы считаем необходимым ответить на очевидный вопрос, почему в исследование не включены пациенты, перенесшие процедуры BioBentall, Yacoub, Florida Sleeve и Lansac. Мы внедрили в клиническую практику комбинацию процедур Бенталла – Де Боно и неокуспидизацию аортального клапана аутоперикардом – процедуру «русский кондуит» [7]. Данная техника по сути является процедурой BioBentall с бескаркасным протезом клапана без приобретения дорогостоящего композитного графта. Полученные на начальных этапах удовлетворительные результаты и многообещающая гемодинамика на АК способствовали отказу от процедуры BioBentall в пользу операции «русский кондуит», хотя в ряде случаев, при недоступности аутологичного перикарда, мы применяем композитные графты, содержащие каркасные биопротезы.

Вместо операции Yacoub мы предпочли концепцию реимплантации АК [4]. Мы солидарны с выводами D.C. Miller относительно краеугольных недостатков процедуры Yacoub: отсутствие фиксации фиброзного кольца АК предрасполагает к послеоперационной аннулодилатации и рецидиву регургитации; две линии шва аорты повышают риск кровотечений [10].

Мы стремимся к максимальному радикализму, используя в большинстве случаев технику full-root и оставляя паллиативные процедуры Florida Sleeve, Wolf или Lansac для редкой когорты больных, которым категорически нежелательно пролонгировать время ишемии миокарда [11, 12].

Статистический анализ

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

Результаты

Средний возраст больных составил 50,4 ± 15 года (от 18 до 83 лет). Гендерное распределение в общей группе: 158 (86,3%) мужчин и 25 (13,7%) женщин. Усредненный индекс массы тела пациентов – 27 ± 5 кг/м^2 (от 14,4 до 51,36), площадь по-

верхности тела по формуле Дюбуа и Дюбуа – 2,0 ± 0,2 м^2 (от 1,58 до 3,05).

Состояние 110 (60,1%) пациентов соответствовало I–II функциональному классу по NYHA, 73 (39,9%) – III–IV функциональному классу по NYHA.

Следует отметить, что в 177 (96,7%) случаев наблюдалось аневризматическое расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы либо на уровне восходящего отдела. У 174 (95,1%) пациентов отмечена различной степени аннулодилатация АК (≥ 25 мм), у 73 (39,9%) – выраженный или умеренный стеноз АК. Более подробно данные изложены в табл. 1.

При сравнении клинических параметров, связанных с изменениями в аорте, группы оказались сопоставимы в отношении количества пациентов с аневризмой и пограничным расширением корня и восходящей аорты. В группе IV (операция Росса) отмечено достоверно меньше случаев аннулодилатации АК – 24 (72,7%), во всех остальных группах данное отклонение встречалось в 100% случаев. Наибольшее число пациентов с расслоением аорты II типа зарегистрировано в когортах I (David), 5 (12,2%), и V (Бенталл – Де Боно) – 10 (18,5%), в группе IV случаев не определено. Исследуемые группы были сопоставимы в отношении частоты встречаемости синдрома Марфана и значимой аортальной регургитации. В когорте I не наблюдалось пациентов с тяжелым стенозом АК, а наибольшее число таких больных отмечено в группе III («русский кондуит») – 19 (73,1%). Инфекционный эндокардит АК диагностирован у 7 (21,2%) пациентов группы IV и у 1 (1,9%) – группы V, в остальных группах инфекционный эндокардит не установлен

При анализе случаев бикуспидального аортального клапана следует отметить, что в группе I (David) таких больных не было, а наибольшее число определено в группах II (модификация David), 20 (69%), III («русский кондуит»), 13 (50%), и IV (операция Росса) – 21 (63,6%) (p = 0,362). В группе V (Бенталл – Де Боно) данные случаи встречались реже, чем в трех предыдущих, – 8 (14,8%) случаев (pV/II = 0,0009, pV/III = 0,001, pV/IV = 0,001).

Ранняя послеоперационная летальность в общей когорте (n = 183) составила 3,8% (7 пациентов). В группах III и IV случаев смертей в стационаре не наблюдалось. Летальность зафиксирована в группах V, 7,4% (n = 4) случаев, II, 6,9% (n = 2), и I – 2,4% (n = 1). Причинами смерти в группе V послужили острая сердечная недостаточность (2 случая), синдром полиорганной недостаточности на фоне геморрагического шока (1 случай), вирусная пневмония (COVID-19) (1 случай). В группе II летальность была обусловлена синдромом полиорганной недостаточности на фоне геморрагического шока (1 случай) и на фоне системного воспалительного ответа, наступившего в исходе бактериальной пневмонии. В группе I умер один пациент на фоне острой сердечной недостаточности, потребовавшей постановки аппарата ЭКМО.

Усредненный срок наблюдения для всей исследуемой когорты составил 45,8±23 (от 11 до 96) месяца. Более детально срок наблюдения отражен в табл. 2.

Кумулятивная выживаемость в среднеотдаленные сроки после операции (45,8 ± 23,0 мес.) составила 100% для групп III («русский кондуит») и IV (операция Росса), 96% для группы I (David), 88,5% для групп II (модифицированный David) и V (Бенталл – Де Боно). В среднеотдаленные сроки в общей исследуемой популяции (n = 183) умерли 5 (2,7%) пациентов. Причинами смерти в группе V послужили внезапная сердечная смерть (1 случай), протезный эндокардит (1 случай) и смерть по неизвестным причинам (1 случай). В группе I отмечен один летальный случай, связанный с некрозом кишечника на фоне мезентериального тромбоза. В группе II смерть одного пациента наступила после повторной операции на АК на фоне острой сердечной недостаточности.

Реопераций на грудной аорте и аортальном клапане в среднеотдаленные сроки в группах IV (операция Росса) и V (Бенталл – Де Боно) реопераций не отмечено, для групп III («русский кондуит») и I (David) свобода от реопераций составила 96 и 97% соответственно. Наибольшая частота повторных вмешательств (3 случая) на корне аорты наблюдалась в группе II (модифицированный David), свобода от реопераций – 87%. Все 5 реопераций в общей популяции были связаны с прогрессирующей аортальной недостаточностью.

Таблица 2. Сравнение сроков наблюдения между группами
Table 2. Comparison of follow-up periods between cohorts

Период наблюдения / Follow-up	Группа I (David) / Cohort I (David), n = 41	Группа II (модифицированный David) / Cohort II (Modified David), n = 29	Группа III («русский кондуит») / Cohort III (Russian conduit), n = 26	Группа IV (операция Росса) / Cohort IV (Ross procedure), n = 33	Группа V (Бенталла–Де Боно) / Cohort V Bentall-de Bono, n = 54
Месяцы, M ± SD (min-max) / Months, M ± SD (min-max)	42,7 ± 16,4 (19–84) (I/II = 0,908 **I/III = 0,02 I/IV = 0,0002 I/V = 0,002**)	43,2 ± 15,8 (18–75) (II/I = 0,908 **II/III = 0,02 II/IV = 0,0003 II/V = 0,008**)	33,3 ± 16,0 (12–61) (**III/I = 0,02 III/II = 0,02 III/IV = 0,0001 III/V = 0,0001**)	62,1 ± 21,3 (15–86) (**IV/I = 0,0002 IV/II = 0,0003 IV/III = 0,0001** IV/V = 0,133)	55,0 ± 19,8 (11–96) (**V/I = 0,002 V/II = 0,008 V/III = 0,0001** V/IV = 0,133)

Таблица 1. Клинические параметры, связанные с изменениями в корне аорты
Table 1. Clinical data associated with changes in the aortic root

Параметр / Parameters	Группа I (David) / Cohort I (David), n = 41	Группа II (модифицированный David) / Cohort II (Modified David), n = 29	Группа III («русский кондуит») / Cohort III (Russian conduit), n = 26	Группа IV (операция Росса) / Cohort IV (Ross procedure), n = 33	Группа V (Бенталл–Де Боно) / Cohort V Bentall-de Bono, n = 54
Аневризма корня и восходящей аорты / Root and ascending aorta aneurysm, n (%)	28 (68,3) (I/II = 0,674 I/III = 0,782 I/IV = 0,901 I/V = 0,498)	22 (75,9) (II/I = 0,674 II/III = 0,891 II/IV = 0,172 II/V = 0,896)	19 (73) (III/I = 0,782 III/II = 0,891 III/IV = 0,123 III/V = 0,943)	21 (63,6) (IV/I = 0,901 IV/II = 0,172 IV/III = 0,123 IV/V = 0,105)	40 (74) (V/I = 0,498 V/II = 0,896 V/III = 0,943 V/IV = 0,105)
Пограничное расширение корня и восходящей аорты (4,5–5,0 см) / Borderline dilatation of the aortic root (4,5–5,0 cm), n (%)	10 (24,4) (I/II = 0,131 I/III = 0,182 I/IV = 0,211 I/V = 0,342)	9 (31) (II/I = 0,131 II/III = 0,932 II/IV = 0,981 II/V = 0,111)	8 (30,7) (III/I = 0,182 III/II = 0,932 III/IV = 0,992 III/V = 0,123)	10 (30,3) (IV/I = 0,211 IV/II = 0,981 IV/III = 0,992 IV/V = 0,143)	10 (18,5) (V/I = 0,342 V/II = 0,111 V/III = 0,123 V/IV = 0,143)
Аннулодилатация аортального клапана / Aortic annulus dilatation, n (%)	41 (100) (I/II = 1,00 I/III = 1,00 **I/IV = 0,02** I/V = 1,00	29 (100) (II/I = 1,00 II/III = 1,00 **II/IV = 0,002** II/V = 1,00)	26 (100) (III/I = 1,00 III/II = 1,00 III/IV = 0,003 III/V = 1,00)	24 (72,7) **(IV/I = 0,02 IV/II = 0,002 IV/III = 0,003 IV/V = 0,001)**	54 (100) (V/I = 1,00 V/II = 1,00 V/III = 1,00 **V/IV = 0,001)**
Синдром Марфана / Marfan syndrome, n (%)	5 (12,2) (I/II = 0,158 I/III = 0,06 I/IV = 0,354 I/V = 0,248)	1 (3,4) (II/I = 0,158 II/III = 0,812 II/IV = 0,627 II/V = 0,922)	0 (III/I = 0,06 III/II = 0,812 III/IV = 0,201 III/V = 0,220)	2 (6,1) (IV/I = 0,354 IV/II = 0,627 IV/III = 0,201 IV/V = 0,921)	3 (5,6) (V/I = 0,248 V/II = 0,922 V/III = 0,220 V/IV = 0,921)
Расслоение аорты II типа / Chronic aortic dissection II type, n (%)	5 (12,2) (I/II = 0,158 I/III = 0,193 **I/IV = 0,03** I/V = 0,392)	1 (3,4) (II/I = 0,158 II/III = 0,937 II/IV = 0,282 **II/V = 0,02**)	1 (3,8) (III/I = 0,193 III/II = 0,937 III/IV = 0,255 III/V = 0,02)	**0** **(IV/I = 0,03** IV/II = 0,282 IV/III = 0,255 **IV/V = 0,008**)	10 (18,5) (V/I = 0,392 **V/II = 0,02** V/III = 0,02 **V/IV = 0,008**)
Аортальная регургитация 2 ст. и выше / AR 2 stage and higher, n (%)	41 (100) (I/II = 0,501 I/III = 0,298 I/IV = 0,111 I/V = 0,448)	27 (93,1) (II/I = 0,501 II/III = 0,556 II/IV = 0,173 II/V = 0,622)	23 (88,5) (III/I = 0,298 III/II = 0,556 III/IV = 0,472 III/V = 0,568)	27 (81,8) (IV/I = 0,111 IV/II = 0,173 IV/III = 0,472 IV/V = 0,126)	50 (92,6) (V/I = 0,448 V/II = 0,622 V/III = 0,568 V/IV = 0,126)
Тяжелый аортальный стеноз / Severe aortic stenosis, n (%)	0 (I/II = 0,002 I/III = 0,001 I/IV = 0,001 I/V = 0,02)	12 (41,4) (II/I = 0,002 II/III = 0,001 II/IV = 0,129 II/V = 0,986)	19 (73,1) (III/I = 0,001 III/II = 0,001 III/IV = 0,309 III/V = 0,04)	20 (60,6) (IV/I = 0,001 IV/II = 0,129 IV/III = 0,309 IV/V = 0,07)	22 (40,7) **(V/I = 0,02** V/II = 0,986 **V/III = 0,04** V/IV = 0,07) ИЭ АК
Тяжелый аортальный стеноз / Severe aortic stenosis, n (%)	0 (I/II = 0,002 I/III = 0,001 I/IV = 0,001 I/V = 0,02)	12 (41,4) (II/I = 0,002 II/III = 0,001 II/IV = 0,129 II/V = 0,986)	19 (73,1) (III/I = 0,001 III/II = 0,001 III/IV = 0,309 III/V = 0,04)	20 (60,6) (IV/I = 0,001 IV/II = 0,129 IV/III = 0,309 IV/V = 0,07)	22 (40,7) **(V/I = 0,02** V/II = 0,986 **V/III = 0,04** V/IV = 0,07) ИЭ АК
Инфекционный эндокардит аортального клапана / Infective endocarditis of the aortic valve, n (%)	0 (I/II = 1,00 I/III = 1,00 **I/IV = 0,05** I/V = 0,381)	0 (II/I = 1,00 II/III = 1,00 **II/IV = 0,02** II/V = 0,122)	0 (III/I = 1,00 III/II = 1,00 **III/IV = 0,01** III/V = 0,485)	7 (21,2) **(IV/I = 0,05 IV/II = 0,02 IV/III = 0,01 IV/V = 0,01**)	1 (1,9) (V/I = 0,381 V/II = 0,122 V/III = 0,485 **V/IV = 0,01**)
Средний размер аорты на уровне синусов Вальсальвы, мм, M ± SD (min-max) / Aorta mean size on the level of Valsalva sinus M ± SD (min-max)	51,0 ± 7,0 (I/II = 0,983 I/III = 0,09 I/IV = 0,07 I/V = 0,692)	51,0 ± 6,9 (II/I = 0,983 II/III = 0,445 II/IV = 0,145 II/V = 0,786)	48,0 ± 8,0 (III/I = 0,09 III/II = 0,445 III/IV = 0,652 III/V = 0,343)	46,0 ± 6,5 (IV/I = 0,07 IV/II = 0,145 IV/III = 0,652 IV/V = 0,06)	52,0 ± 9,9 (V/I = 0,682 V/II = 0,786 V/III = 0,343 V/IV = 0,06)
Средний размер аорты на уровне восходящей аорты, мм, M ± SD (min-max) / Aorta mean size on the level of ascending aorta M ± SD (min-max)	58,0 ± 9,2 (I/II = 0,123 I/III = 0,164 I/IV = 0,07 I/V = 0,971)	51,0 ± 7,6 (II/I = 0,123 II/III = 0,987 II/IV = 0,457 II/V = 0,141)	51,0 ± 6,7 (III/I = 0,164 III/II = 0,987 III/IV = 0,786 III/V = 0,128)	49,0 ± 8,6 (IV/I = 0,07 IV/II = 0,457 IV/III = 0,786 IV/V = 0,06)	58,0 ± 13,8 (V/I = 0,971 V/II = 0,141 V/III = 0,128 V/IV = 0,06)

Риск возникновения значимой аортальной регургитации оказался выше в группе II – 37,9% (II/I ОШ 5,65 (ДИ 1,58–20,24), II/III ОШ 7,33 (ДИ 1,44–37,27), II/IV ОШ 7,84 (ДИ 1,61–39,55), II/V ОШ 5,99 (ДИ 1,83–19,63)). В данный анализ не вошли пациенты, перенесшие процедуру Бенталла – Де Боно.

Наибольшая свобода от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зарегистрирована в группах III («русский кондуит») и IV (операция Росса) – 91 и 89% соответственно. Наименьшая свобода от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий отмечена в группах I (David) – 66% (pI/II, I/III, I/IV, I/V = 0,478, 0,01, 0,05, 0,04 соответственно), II (модифицированный David) – 75% (pII/I, II/III, II/IV, II/V = 0,478, 0,06, 0,08, 0,02 соответственно), V (Бенталл – Де Боно) – 31% (pV/I, V/II, V/III, V/IV = 0,04, 0,02, 0,001, 0,003 соответственно). Длительность ИК составила 153 ± 65,2 мин для группы I, 146,2 ± 40,6 мин для группы II, 115 ± 35,4 мин для группы III, 155,6 ± 35,3 мин для группы IV и 142,3 ± 57,3 мин для группы V. Таким образом, в группе III отмечена самая короткая продолжительность ИК (pIII/I, III/II, III/IV, III/V = 0,008, 0,003, 0,0001, 0,03 соответственно).

Длительность пережатия аорты составила 111,7 ± 39,1 мин для группы I, 110,2 ± 29,8 мин для группы II, 86,9 ± 25,8 мин для группы III, 125 ± 26,3 мин для группы IV, 96,6 ± 29,3 мин для группы V (Бенталл – Де Боно). Таким образом, в группах III и V отмечена самая короткая продолжительность пережатия аорты – pIII/I, III/II, III/IV, III/V = 0,005, 0,003, 0,0001, 0,154 и pV/I, V/II, V/III, V/IV = 0,03, 0,04, 0,154, 0,0001 соответственно.

При сравнении суммарного объема кровопотери (интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде) выявлено, что более массивная кровопотеря наблюдалась в группе V – 918 (250; 10 000) мл. Статистически достоверная разница наблюдалась с группами I – p = 0,01, II – p = 0,001, III – p = 0,05, IV – p = 0,03. Значимый объем кровопотери при операции Бенталла – Де Боно можно объяснить как повышенным риском кровотечения, обусловленным самим вмешательством, так и большим количеством пациентов с расслоением аорты в данной группе (табл. 3).

В исследуемой когорте (n = 183) отмечен один случай конверсии и повторного пережатия аорты (по причине выраженной аортальной недостаточности после процедуры David выполнено вшивание створок из аутоперикарда).

Наименьший средний трансклапанный градиент на АК в среднеотдаленные сроки определен в группе IV (операция Росса) – 4,93 ± 1,37 мм рт. ст. (pIV/I, IV/II, IV/III, IV/V = 0,004, 0,02, 0,0004, 0,0001 соответственно), наиболее высокий – в группе V (Бенталл – Де Боно) – 11,1 ± 2,22 мм рт. ст. (pV/I, V/II, V/III, V/IV = 0,0001, 0,0001, 0,0001, 0,02 соответственно). Низкие трансклапанные градиенты продемонстрированы также в группе I (David), 5,8 ± 1 мм рт. ст., в сравнении с когортами III («русский кондуит») и II (нестандартный David) (pI/II, I/III = 0,01 и 0,002, соответственно). Группы III и II оказались на промежуточных позициях, средние градиенты в них составили 8,8 ± 1,7 и 7,0 ± 1,7 мм рт. ст. соответственно, однако статистически достоверной разницы нами не выявлено.

Обсуждение

Проблема аневризм корня аорты до сих пор рассматривалась через призму двух противоположных полюсов: процедура Бенталла – Де Боно для лиц со структурной деградацией клапана и клапаносохраняющее протезирование при аннулоэктазии без поражения створок. Глобальные стратегии не учитывают пациентов, имеющих аннулоэктазию и частичное поражение клапана, когда все же можно рассмотреть реконструкцию. Ограниченный опыт использования альтернативных щадящих процедур в когорте аневризм корня аорты, таких как операция Росса или различные модификации BioBentall, не позволил определить их четкое место в структуре выбора стратегии лечения этой патологии.

С целью упрощения обсуждения полученных нами результатов сравнения процедур David и Бенталла – Де Боно мы сопоставим наши результаты с данными крупного метаанализа M.Y. Salmasi и коллег [13]. Авторы показали, что клапаносохраняющие операции приводят к значительно более низкой периоперационной смертности и более высокой 5-летней выживаемости по сравнению с процедурой Бенталла – Де Боно, несмотря на более длительное время ИК и пережатия аорты в группе David [13]. Частота послеоперационных осложнений, таких как церебральные тромбоэмболические события и блокады сердца, также была ниже в группе David. Наши результаты во многом коррелировали с данными метаанализа: ранняя послеоперационная летальность оказалась выше в группе V (Бенталла – Де Боно) – 7,4% против 2,4% в группе I (David), хотя статистически достоверной разницы мы не выявили. Расчет кумулятивной 5-летней выживаемости продемонстрировал преимущество процедуры David – 96 против 88,5% после операции Бенталла – Де Боно, хотя статистически достоверной разницы между группами не выявлено. Большинство смертей в группе Бенталла – Де Боно были кардиальными, тогда как единственный летальный случай после операции David был связан с некрозом кишечника. Сопоставимой с результатами метаанализа M.Y. Salmasi и коллег оказалась длительность пережатия аорты, составившая 111,7 ± 39,1 мин для группы I и 96,6 ± 29,3 мин в группе V (p = 0,03). Показатели свободы от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в среднеотдаленные

сроки после операции коррелировали с мировыми: 66% в группе David против 31% в группе Бенталла – Де Боно (p = 0,04). Процедура Бенталла – Де Боно уступила также в отношении суммарного объема кровопотери (интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде) (918 против 772 мл, p = 0,01) и частоты реторакотомий по причине кровотечений (2,4 против 13% соответственно, p = 0,05). Следует отметить, что наш сравнительный анализ имел одно ограничение – разность в средних сроках наблюдения: 42,7 ± 16,4 (19–84) мес. в группе David против 55 ± 19,8 (11–96) мес. для пациентов после операции Бенталла – Де Боно (p = 0,0002).

Клинические исходы модифицированного варианта операции David в нашем исследовании сопоставимы с результатами отчета D. Karciauskas и коллег, включившего 29 пациентов с бикуспидальным аортальным клапаном [14]. Так, летальность в стационаре составила 3,4% случаев, 5-летняя выживаемость – 96,8 ± 2,2%, свобода о реопераций на корне аорты – 92,3 ± 5,2 и 83,9 ± 7,4% через 5 и 10 лет соответственно, свобода от значимой аортальной регургитации – 80,4 ± 7,8 и 75,7% через 5 и 10 лет соответственно. В нашей когорте ранняя послеоперационная летальность составила 6,9%. Кумулятивная выживаемость и свобода от реопераций при среднем сроке наблюдения 43,2 ± 15,8 (18–75) мес. – 88,5 и 87% соответственно. Следует отметить, что все три реоперации были связаны с прогрессированием АН. Вместе с тем кумулятивная свобода от реопераций и выживаемость, хоть и оказались ниже в сравнении с классической процедурой David, а

Таблица 3. Сравнение групп в отношении ранних послеоперационных осложнений
Table 3. Comparison of early postoperative complications

Осложнение / Complication	Группа I (David) / Cohort I (David), n = 41	Группа II (модифицированный David) / Cohort II (Modified David), n = 29	Группа III («русский кондуит») / Cohort III (Russian conduit), n = 26	Группа IV (операция Росса) / Cohort IV (Ross procedure), n = 33	Группа V (Бенталл – Де Боно) / Cohort V Bentall-de Bono, n = 54
Рестернотомия / Restermotomy, n (%)	1 (2,4) (I/II = 0,946 I/III = 0,533 I/IV = 0,540 **I/V = 0,05**)	1 (3,4) (II/I = 0,946 II/III = 0,615 II/IV = 0,571 II/V = 0,06)	0 (III/I = 0,533 III/II = 0,615 III/IV = 1,00 **III/V = 0,007**)	0 (IV/I = 0,540 IV/II = 0,571 IV/III = 1,00 **IV/V = 0,003**)	7 (13) (**V/I = 0,05** V/II = 0,06 **V/III = 0,007** **V/IV = 0,003**)
Острая сердечная недостаточность / Acute heart failure, n (%)	6 (14,6) (I/II = 0,08 I/III = 0,933 I/IV = 0,06 I/V = 0,980)	1 (3,4) (II/I = 0,08 II/III = 0,134 II/IV = 0,926 **II/V = 0,05**)	4 (15,4) (III/I = 0,933 III/II = 0,134 III/IV = 0,113 III/V = 0,947)	1 (3) (IV/I = 0,06 IV/II = 0,926 IV/III = 0,113 **IV/V = 0,04**)	8 (14,8) (V/I = 0,980 **V/II = 0,05** V/III = 0,947 **V/IV = 0,04**)
Острая почечная недостаточность/диализ / Acute renal failure dialysis, n (%)	4 (9,7) (I/II = 0,221 I/III = 0,06 I/IV = 0,134 I/V = 0,978)	2 (6,8) (II/I = 0,221 II/III = 0,09 II/IV = 0,187 II/V = 0,246)	0 (III/I = 0,06 III/II = 0,09 III/IV = 0,743 III/V = 0,08)	1 (3) (IV/I = 0,134 IV/II = 0,187 IV/III = 0,743 IV/V = 0,145)	5 (9,3) (V/I = 0,978 V/II = 0,246 V/III = 0,08 V/IV = 0,145)
Синдром полиорганной недостаточности / Multiple organ failure syndrome, n (%)	3 (7,3) (I/II = 0,467 I/III = 0,955 I/IV = 0,398 I/V = 0,732)	1 (3,4) (II/I = 0,467 II/III = 0,498 II/IV = 0,926 II/V = 0,301)	2 (7,7) (III/I = 0,955 III/II = 0,498 III/IV = 0,441 III/V = 0,811)	1 (3) (IV/I = 0,398 IV/II = 0,926 IV/III = 0,441 IV/V = 0,211)	5 (9,3) (V/I = 0,732 V/II = 0,301 V/III = 0,811 V/IV = 0,211)
Острая дыхательная недостаточность / Respiratory failure, n (%)	2 (4,9) (I/II = 0,116 I/III = 0,184 I/IV = 0,677 I/V = 0,607)	5 (17,2) (II/I = 0,116 II/III = 0,852 **II/IV = 0,01** II/V = 0,109)	4 (15,4) (III/I = 0,184 III/II = 0,852 **III/IV = 0,01** III/V = 0,317)	0 (IV/I = 0,677 **IV/II = 0,01** **IV/III = 0,01** IV/V = 0,529)	4 (7,4) (V/I = 0,607 V/II = 0,109 V/III = 0,317 V/IV = 0,529)
Нарушение ритма сердца / Heart rhytm disorder, n (%)	3 (7,3) (I/II = 0,467 I/III = 0,573 I/IV = 0,09 I/V = 0,238)	1 (3,4) (II/I = 0,467 II/III = 0,261 **II/IV = 0,02** II/V = 0,121)	3 (11,5) (III/I = 0,573 III/II = 0,261 III/IV = 0,311 III/V = 0,680)	7 (21,2) (IV/I = 0,09 **IV/II = 0,02** IV/III = 0,311 IV/V = 0,459)	8 (14,8) (V/I = 0,238 V/II = 0,121 V/III = 0,680 V/IV = 0,459)
Имплантация электрокардиостимулятора / Pacemakers, n (%)	0 (I/II = 1,00 I/III = 1,00 **I/IV = 0,05** I/V = 0,178)	0 (II/I = 1,00 II/III = 1,00 II/IV = 0,09 II/V = 0,791)	0 (III/I = 1,00 III/II = 1,00 III/IV = 0,114 III/V = 0,896)	3 (9,1) (**IV/I = 0,05** IV/II = 0,791 IV/III = 0,896 IV/V = 0,233)	1 (1,9) (V/I = 0,178 V/II = 0,791 V/III = 0,896 V/IV = 0,233)
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident, n (%)	0 (I/II = 1,00 I/III = 1,00 I/IV = 0,45 I/V = 0,111)	0 (II/I = 1,00 II/III = 1,00 II/IV = 0,69 II/V = 0,651)	0 (III/I = 1,00 III/II = 1,00 III/IV = 0,54 III/V = 0,532)	1 (3) (IV/I = 0,45 IV/II = 0,69 IV/III = 0,54 IV/V = 0,956)	2 (3,7) (V/I = 0,111 V/II = 0,651 V/III = 0,532 V/IV = 0,956)

также «русский кондуит» и операцией Росса, все же статистически значимо не отличались.

Напротив, анализ частоты развития АН 2 ст. и более в среднеотдаленные сроки после операции продемонстрировал неутешительные результаты – 37,9%; в сравнении с процедурой David – ОШ 5,65 (ДИ 1,58–20,24), операцией «русский кондуит» – ОШ 7,33 (ДИ 1,44–37,27), процедурой Росса – ОШ 7,84 (ДИ 1,61–39,55). Прогрессирование АН в среднеотдаленной перспективе сподвигло нас воздержаться от пластики нативных створок. В случае наличия компрометации створки у пациентов с аннулоаортальной эктазией на фоне аневризмы корня аорты мы рекомендуем придерживаться концепции полной замены корня и клапана.

Во многих исследованиях продемонстрированы удовлетворительные ранние и среднеотдаленные результаты процедуры AVNeo [15–19]. Этот метод «подкупает» отсутствием необходимости в приеме антикоагулянтов и приемлемыми гемодинамическими параметрами, сопоставимыми с таковыми после процедуры Росса [20]. Вполне логично, что при сочетании аневризм корня и восходящей аорты с дегенеративно измененными створками АК перспективным и наиболее физиологичным вариантом лечения было бы сочетание операции Бенталла – Де Боно с неокуспидизацией клапана [7, 21]. Первое сообщение о возможности комбинации процедур Бенталла – Де Боно и неокуспидизации АК аутологичным перикардом принадлежит российской группе исследователей во главе с Р.Н. Комаровым [7]. Мы назвали эту методику «русский кондуит» и активно внедрили ее в рутинную хирургическую практику. Процедура «русский кондуит» при доказанных сопоставимых с другими методиками результатах может повысить доступность биопротезирования корня аорты для стран с ограниченным финансированием здравоохранения.

В данном исследовании в группу «русский кондуит» вошли 26 пациентов, средний срок наблюдения за которыми составил 33,3 ± 16 (12–61) мес. Следует отметить, что срок наблюдения оказался самым коротким в сравнении с другими исследуемыми методиками. У 100% пациентов этой группы наблюдалась аннулоаортальная эктазия, в 73,1% случаев – выраженный стеноз АК, а у 50% больных отмечен бикуспидальный аортальный клапан. Дооперационная тяжесть состояния пациентов и их возраст оказались сопоставимыми с другими группами. Мы не отметили случаев ранней и среднеотдаленной летальности в среднесрочные сроки наблюдения, а свобода от реопераций и частота встречаемости выраженной аортальной недостаточности составили 96 и 4% соответственно. Единственная реоперация была связана с развившимся через год после первичного вмешательства инфекционным эндокардитом. Свобода от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 91%. Операция «русский кондуит» оказалась сопоставимой с другими группами в отношении частоты развития синдрома полиорганной недостаточности и острой почечной недостаточности, потребовавшей гемодиализа. Случаев имплантаций электрокардиостимулятора и острого нарушения мозгового кровообращения в раннем послеоперационном периоде не зафиксировано. Операция «русский кондуит» оказалась связана с самой короткой продолжительностью пережатия аорты, 86,9 ± 25,8 мин (pI, II, IV, V = 0,005, 0,003, 0,0001, 0,154 соответственно), и ИК – 115 ± 35,4 мин (pI, II, IV, V = 0,008, 0,003, 0,0001, 0,03 соответственно). В отношении площади открытия АК в среднеотдаленном периоде процедура «русский кондуит» была сопоставима с клапансохраняющими методиками и процедурой Росса. Средний трансклапанный градиент на АК в среднеотдаленные сроки составил 8,8 ± 1,7 мм рт. ст., уступив таковому после процедур Росса (p = 0,0004) и David (p = 0,002). Таким образом, продемонстрированные нами результаты указывают на применимость процедуры «русский кондуит» в хирургическом лечении корня аорты. Процедура «русский кондуит» может быть оптимальным вариантом лечения для пациентов как с частичной компрометацией клапана (учитывая сомнительные результаты модификации операции David), так и с выраженной его деструкцией. Данная методика является возможной альтернативой операции Бенталла – Де Боно при наличии противопоказаний к варфарину, у молодых или пожилых лиц, а также при отказе пациента от имплантации искусственного протеза, при условии отсутствия ограничений к забору перикарда.

Исследование A.M. Karaskov и коллег является единственной работой, включившей пациентов с патологией ВА, подвергшихся операции «защищенный Росс» [22]. В действительности описываемая нами техника является комбинацией процедуры David с классической операцией Росса. В наше исследование включено 33 пациента, перенесших операцию «защищенный Росс». В этой группе, как и ожидалось, наблюдалась более молодая когорта лиц, однако статистически достоверной разницы для этого показателя не выявлено. В когорте операции Росса наблюдалось меньшее количество пациентов с аннулоаортальной эктазией, 24 (72,7%) человека (pI, II, III, V = 0,02, 0,002, 0,003, 0,001 соответственно), и большее количество лиц с инфекционным эндокардитом – 7 (21,2%) (pI, II, III, V = 0,05, 0,02, 0,01, 0,01 соответственно). Для операции Росса мы старались выбрать пациентов с более сохранной функцией левого желудочка – фракция выброса составила 57,5 ± 8,0%, однако статистически достоверная разница выявлена лишь в сравнении с группой III («русский кондуит») (p = 0,01). Пра-

вильный подбор кандидатов на операцию Росса из числа лиц с аневризмой корня аорты позволил нам получить отличные ранние и среднеотдаленные результаты. В данной группе отмечен самый длительный срок наблюдения – 62,1 ± 21,3 (15–86) мес. Госпитальная летальность составила 0%, а среднеотдаленные выживаемость и свобода от реопераций – 100%. При последующем наблюдении за пациентами определены оптимальные гемодинамические результаты на АК (100% свобода от значимой аортальной недостаточности и низкие средние трансклапанные градиенты – 4,93 ± 1,37 мм рт. ст.), что значимо ниже по сравнению с другими методиками и сопоставимо с когортой, перенесшей операцию David. То есть операция «защищенный Росс» у пациентов с аневризмой корня аорты позволяет полноценно восстановить нативную гемодинамику здорового АК. Ограничением данной методики мы считаем необходимость наличия опытной хирургической бригады, сомнительную применимость в группе тяжелой коморбидной или сопутствующей кардиальной патологии, а также более длительное время ИК и пережатия аорты. Использование процедуры Росса в когорте пациентов с аневризмой/расширением КА и ВА требует дальнейшей оценки. Сомнения вызывают опубликованные факторы риска поздних «неудач»: исходная аортальная регургитация, методика тотальной замены корня, бикуспидальный аортальный клапан, артериальная гипертензия и аннулодилатация [22]. Вместе с тем именно «защищенный Росс» представляется методом, нивелирующим эти факторы риска.

По результатам проведенного исследования мы разработали оптимальную стратегию хирургического лечения пациентов с патологией корня аорты, отраженную на *рисунке*.

Заключение

Результаты настоящего исследования во многом подтвердили данные мировых публикаций, а также открыли перспективы для использования новых методик, таких как операции Росса и «русский кондуит» в группе больных с проксимальными аневризмами грудной аорты и компрометацией аортального клапана.

Операция Бенталла – Де Боно, несмотря на высокие риски осложнений, остается основным методом лечения пациентов при любых клинических формах патологии корня аорты. По-прежнему неоспорима ее применимость в когорте больных с острым расслоением аорты, сочетающимся с поражением створок АК. Процедура David является методикой выбора в случае отсутствия компрометации АК. Мы усомнились в оправданности выполнения модифицированной операции David в связи с риском резидуальной значимой аортальной недостаточности в пользу методик протезирования корня аорты с использованием аутологичных тканей, таких как «русский кондуит» и «защищенный Росс», демонстрирующих приемлемые ранние и среднеотдаленные результаты, а также гемодинамику, приближенную к таковой на нативном здоровом АК.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.М. Васалатий заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.М. Исаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Шумахова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Мурылев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Ю. Соленова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А. М. Рашидова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

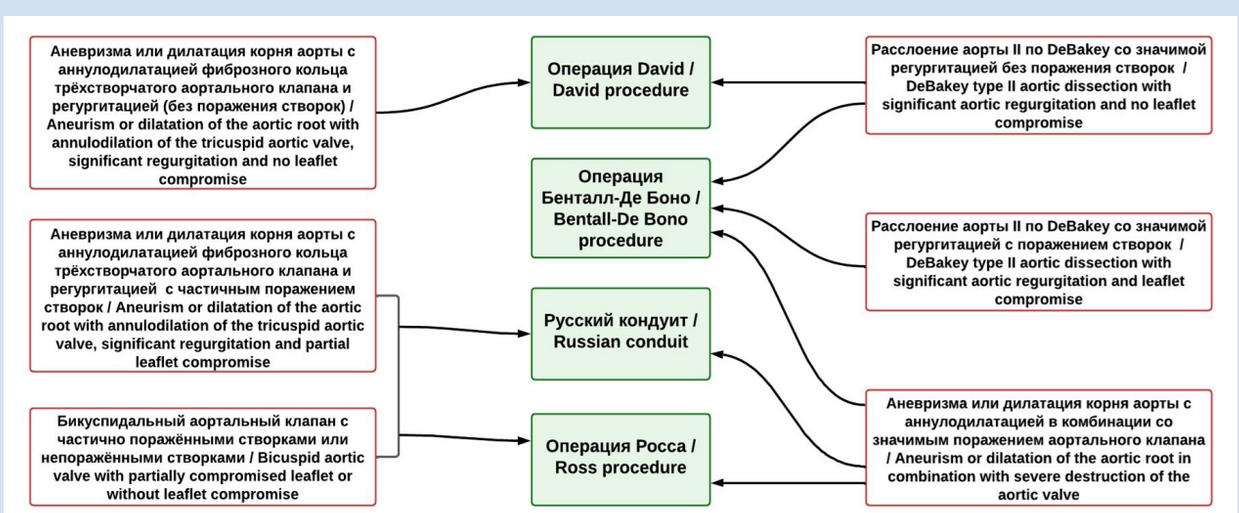


График «дерево решений» рекомендованного выбора хирургического метода лечения по результатам исследования
Tree graph of the recommended choice of surgical treatment method according to the results of the study

Информация об авторах

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор директор университетской клиники аортальной и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Васалатий Илья Михайлович, 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** 0000-0001-5830-0127

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

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

Шумахова Ариана Османовна, студентка 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** 0009-0006-4043-9116

Мурылев Даниил Вадимович, студент 4-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** 0009-0008-9797-1378

Соленова Елена Юрьевна, студентка 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** 0009-0007-7605-7176

Рашидова Аминат Мурадовна, студентка 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** 0009-0002-9169-6295

Author Information Form

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

Vasalatiy Ilya M., 6th-year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5830-0127

Tkachev Maxim I., PhD, Assistant, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

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

Shumahova Ariana O., 6th-year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4043-9116

Murylev Daniil V., 4th-year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-9797-1378

Solenova Elena Y., 6th-year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7605-7176

Rashidova Aminat M., 6th-year Student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7605-7176

Вклад авторов в статью

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

ВИМ – получение и анализ данных 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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

KRN – 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

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

IRM – 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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentall H., De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968;23(4):338-339. doi:10.1136/thx.23.4.338
2. Benke K., Ágg B., Szabó L., Szilveszter B., Odler B., Pólos M., Cao C., Maurovich-Horvat P., Radovits T., Merkely B., Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):19. doi:10.1186/s13019-016-0418-y
3. Urbanski P.P. Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a valved stentless composite graft. Ann Thorac Surg. 1999;67(5):1501-1502. doi:10.1016/S0003-4975(99)00184-8
4. Sarsam M.A.I., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105(3):435-438. doi:10.1016/S0022-5223(19)34225-4
5. David T.E., Feindel C.M., Bos J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109(2):345-352. doi:10.1016/S0022-5223(95)70396-9
6. Rahnavardi M., Yan T.D., Bannon P.G., Wilson M.K. Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13(2):189-197. doi:10.1510/icvts.2011.267401
7. Komarov R., Chernov I., Enginoev S., Sá M.P.B.O., Tarasov D. The Russian Conduit – Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspidization. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(5). doi:10.21470/1678-9741-2019-0329
8. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873-2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281
9. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R., Delgado V., Freemantle N., Gilard M., Haugaa K.H., Jeppsson A., Jüni P., Pierard L., Prendergast B.D., Sádaba J.R., Tribouilloy C., Wojakowski W.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
10. Miller D.C. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(4):773-778. doi:10.1067/mtc.2003.162
11. Lansac E., Di Centa I., Arnaud-Crozat E., Bouchot O., Doguet F., Hacini R., Demaria R., Chatel D., Sleilaty G., Debauchez M. Remodeling of the aortic root combined to an expansible aortic ring annuloplasty. Multimed Man Cardio-Thorac Surg. 2011;2011(0401):mmcts.2006.001958. doi:10.1510/mmcts.2006.001958
12. Hess P.J., Klodell C.T., Beaver T.M., Martin T.D. The Florida Sleeve: A New Technique for Aortic Root Remodeling With Preservation of the Aortic Valve and Sinuses. Ann Thorac Surg. 2005;80(2):748-750. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.092
13. Salmasi M.Y., Theodoulou I., Iyer P., Al-Zubaidy M., Naqvi D., Snober M., Oo A., Athanasiou T. Comparing outcomes between valve-sparing root replacement and the Bentall procedure in proximal aortic aneurysms: systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;29(6):911-922. doi:10.1093/icvts/ivz211
14. Karciauskas D., Mizariene V., Jakuska P., Ereminiene E., Orda P., Ordiene R., Vaskelyte J.J., Nedzelskiene I., Kinduris S., Benetis R. Early and long-term results of aortic valve sparing aortic root reimplantation surgery for bicuspid and tricuspid aortic valves. Perfusion. 2019;34(6):482-489. doi:10.1177/0267659119831926
15. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. Turk J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;27(4):454-454. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904
16. Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. Swiss Med Wkly. 2018;148(56). doi:10.4414/smw.2018.14591
17. Ngo H.T., Nguyen H.C., Nguyen T.T., Le T.N, Camilleri L, Doan HQ. 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
18. 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

19. Чернов И.И., Энгиноев С.Т., Комаров Р.Н.,Тарасов Д.Г., Синельников Ю.С., Марченко А.В.,Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Исмаилбаев А.М.,Тлисов Б.М., Зорин Д.А., Щеглов М.И.,Жигалов К.Ю. Трехлетние результаты операции Озаки у пациентов 65 лет и старше: многоцентровое исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021;25(4):53-63. doi:10.21688/1681-3472-2021-4-53-63

20. Polito A., Albanese S.B., 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;42(3):668-675. doi:10.1007/s00246-020-02528-3

21. Seese L., Yoon P., Morell V.O., Chu D. Aortic Root Replacement With Autologous Pericardium Valved Conduit. Ann Thorac Surg. 2022;113(3):e227-e229. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.04.076

22. Караськов А.М., Богачев-Прокофьев А.В., Шарифулин Р.М., Демин И.И., Железнев С.И., Опен А.Б., Пивкин А.Н. Результаты процедуры Росса у пациентов с сопутствующей аневризмой восходящего отдела аорты. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(1):142-149.

REFERENCES

1. Bentall H., De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968;23(4):338-339. doi:10.1136/thx.23.4.338

2. Benke K., Ágg B., Szabó L., Szilveszter B., Odler B., Pólos M., Cao C., Maurovich-Horvat P., Radovits T., Merkely B., Szabolcs Z. Bentall procedure: quarter century of clinical experiences of a single surgeon. J Cardiothorac Surg. 2016;11(1):19. doi:10.1186/s13019-016-0418-y

3. Urbanski P.P. Replacement of the ascending aorta and aortic valve with a valved stentless composite graft. Ann Thorac Surg. 1999;67(5):1501-1502. doi:10.1016/S0003-4975(99)00184-8

4. Sarsam M.A.I., Yacoub M. Remodeling of the aortic valve anulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105(3):435-438. doi:10.1016/S0022-5223(19)34225-4

5. David T.E., Feindel C.M., Bos J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109(2):345-352. doi:10.1016/S0022-5223(95)70396-9

6. Rahnavardi M., Yan T.D., Bannon P.G., Wilson M.K. Aortic valve-sparing operations in aortic root aneurysms: remodeling or reimplantation? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;13(2):189-197. doi:10.1510/icvts.2011.267401

7. Komarov R., Chernov I., Enginoev S., Sá M.P.B.O., Tarasov D. The Russian Conduit – Combining Bentall and Ozaki Procedures for Concomitant Ascending Aorta Replacement and Aortic Valve Neocuspidization. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(5). doi:10.21470/1678-9741-2019-0329

8. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adultThe Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(41):2873-2926. doi:10.1093/eurheartj/ehu281

9. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R., Delgado V., Freemantle N., Gilard M., Haugaa K.H., Jeppsson A., Jüni P., Pierard L., Prendergast B.D., Sádaba J.R., Tribouilloy C., Wojakowski W.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395

10. Miller D.C. Valve-sparing aortic root replacement in patients with the Marfan syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125(4):773-778. doi:10.1067/mtc.2003.162

11. Lansac E., Di Centa I., Arnaud-Crozat E., Bouchot O., Doguet F., Hacini R., Demaria R., Chatel D., Sleilaty G., Debauchez M. Remodeling of the aortic root combined to an expansible aortic ring annuloplasty. Multimed Man Cardio-Thorac Surg. 2011;2011(0401):mmcts.2006.001958. doi:10.1510/mmcts.2006.001958

12. Hess P.J., Klodell C.T., Beaver T.M., Martin T.D. The Florida Sleeve: A New Technique for Aortic Root Remodeling With Preservation of the Aortic Valve and Sinuses. Ann Thorac Surg. 2005;80(2):748-750. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.02.092

13. Salmasi M.Y., Theodoulou I., Iyer P., Al-Zubaidy M., Naqvi D., Snober M., Oo A., Athanasiou T. Comparing outcomes between valve-sparing root replacement and the Bentall procedure in proximal aortic aneurysms: systematic review and meta-analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;29(6):911-922. doi:10.1093/icvts/ivz211

14. Karciauskas D., Mizariene V., Jakuska P., Ereminiene E., Orda P., Ordiene R., Vaskelyte J.J., Nedzelskiene I., Kinduris S., Benetis R. Early and long-term results of aortic valve sparing aortic root reimplantation surgery for bicuspid and tricuspid aortic valves. Perfusion. 2019;34(6):482-489. doi:10.1177/0267659119831926

15. Ozaki S. Ozaki Procedure: 1,100 patients with up to 12 years of follow-up. Turk J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;27(4):454-454. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2019.01904

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

17. Ngo H.T., Nguyen H.C., Nguyen T.T., Le T.N, Camilleri L, Doan HQ. 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

18. 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

19. Chernov I.I., Enginoev S.T., Komarov R.N., Tarasov D.G., Sinelnikov Yu.S., Marchenko A.V., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Ismailbaev A.M., Tlisov B.M., Zorin D.A., Shcheglov M. .I., Zhigalov K.Yu. Three-year results of Ozaki surgery in patients aged ≥65 years: a multicentre study. Patol Krovoobrashcheniya Kardiokhirurgiya. 2021;25(4):53. doi:10.21688/1681-3472-2021-4-53-63 (In Russian)

20. Polito A., Albanese S.B., 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;42(3):668-675. doi:10.1007/s00246-020-02528-3

21. Seese L., Yoon P., Morell V.O., Chu D. Aortic Root Replacement With Autologous Pericardium Valved Conduit. Ann Thorac Surg. 2022;113(3):e227-e229. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.04.076

22. Karaskov A.M., Bogachev-Prokofiev A.V., Sharifulin R.M., Demin I.I., Zheleznev S.I., Open A.B., Pivkin A.N. Outcomes of the Ross procedure in patients with an accompanying ascending aortic aneurysm. Angiol Sosud Khirurgiia. 2016;22(1):142-158. (In Russian)

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Васалатий И.М., Ткачёв М.И., Исаев Р.М., Шумахова А.О., Мурылев Д.В., Соленова Е.Ю., Рашидова А.М. Стратегия хирургического лечения пациентов с патологией корня аорты: ретроспективное когортное исследование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 74-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-74-86*

To cite: *Komarov R.N., Vasalatiy I.M., Tkachev M.I., Isaev R.M., Shumahova A.O., Murylev D.V., Solenova E.Yu., Rashidova A.M. Indications for valve-sparing and reconstructive aortic root surgery: a retrospective cohort study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 74-86. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-74-86*

УДК 616.125.2
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-87-97

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЛИЯНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩИХ КАТЕТЕРНЫХ АБЛАЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.Д. Стребкова[1], Е.А. Артюхина[1, 2], М. Кадырова[1], А.Ш. Ревишвили[1, 2]

[1] 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; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 125993

Основные положения

• Несмотря на широкое клиническое применение торакоскопических аблаций в лечении фибрилляции предсердий, до сих пор не установлены точные предикторы возврата аритмии, в связи с чем показатели эффективности данной процедуры существенно варьируют (от 38 до 83%). Согласно клиническим рекомендациям, торакоскопическая аблация может быть рассмотрена у пациентов после первичной катетерной аблации. Однако в некоторых публикациях отмечено, что у пациентов с катетерной аблацией в анамнезе риск возврата фибрилляции предсердий после торакоскопической аблации значительно выше в сравнении с лицами без катетерных аблаций в течение 5-летнего периода наблюдения. Представлены и противоположные данные, указывающие на одинаковую частоту рецидивов аритмии у пациентов с катетерной аблацией и без нее. Принимая во внимание вышесказанное, мы решили оценить влияние предшествующих катетерных аблаций на эффективность торакоскопической аблации фибрилляции предсердий в отдаленном периоде наблюдения.

Цель	Оценить влияние предшествующих катетерных аблаций (КА) устьев легочных вен на эффективность и безопасность торакоскопической аблации (ТА) фибрилляции предсердий (ФП) в отдаленном периоде наблюдения.
Материалы и методы	ТА по схеме Box lesion с ампутацией ушка левого предсердия выполнена 47 пациентам с КА в анамнезе и 103 пациентам без КА. Процедура считалась эффективной при отсутствии по данным холтеровского мониторирования ЭКГ любой предсердной тахиаритмии (ФП, атипичного трепетания предсердий и предсердной тахиаритмии) продолжительностью более 30 секунд, зарегистрированной в контрольные точки обследования (через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно после ТА ФП).
Результаты	Эффективность ТА в группе с КА составила 61,5%, в группе без КА – 77,5% при среднем периоде наблюдения 2,6 ± 0,83 года. Одно- и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что предшествующие КА статистически значимо увеличивали риски возврата предсердной тахиаритмии – в 1,936 (95% доверительный интервал 1,931–4,026, p = 0,037) и 1,917 (95% доверительный интервал 1,913–4,098, p = 0,042) раза соответственно.
Заключение	Прослеживается тенденция, согласно которой предшествующие КА устьев легочных вен способны снижать эффективность ТА в отдаленном периоде наблюдения, что, однако, требует многофакторного анализа на большей когорте пациентов.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Торакоскопическая аблация • Катетерная аблация

Поступила в редакцию: *08.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *30.08.2024;* ***принята к печати:*** *19.09.2024*

Для корреспонденции: *Елизавета Дмитриевна Стребкова, elizabeth.strebkova@yandex.ru; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093*

Corresponding author: *Elizaveta D. Strebkova, elizabeth.strebkova@yandex.ru; address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093*

INFLUENCE OF PREVIOUS CATHETER ABLATIONS ON THE EFFICACY OF THORACOSCOPIC TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

E.D. Strebkova[1], E.A. Artyukhina[1, 2], M. Kadirova[1], A.Sh. Revishvili[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution "A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 2/1, Barricadnaya St., bld. 1, Moscow, Russian Federation, 125993

Highlights

• Despite the widespread use of thoracoscopic ablations in the treatment of atrial fibrillation, accurate predictors of recurrent arrhythmia have not been established, therefore, the effectiveness of this procedure varies significantly (from 38 to 83%). According to clinical guidelines, thoracoscopic ablation should be considered in patients after primary catheter ablation. Several studies have noted that patients with a catheter ablation in history have a significantly higher risk of recurrent atrial fibrillation after thoracoscopic ablation compared with patients without catheter ablation in the 5-year follow-up period. However, our study results indicated similar prevalence of recurrent arrhythmia in patients with and without catheter ablation. Taking into account all of the above, we have evaluated the impact of previous catheter ablations on the effectiveness of thoracoscopic ablation of atrial fibrillation in the long-term follow-up period.

Aim	To assess the impact of failed pulmonary vein catheter ablation (CA) on the efficacy and safety of thoracoscopic ablation (TSA) in the long-term follow-up period.
Methods	"Box lesion" TSA with left atrial auricle (LAA) exclusion was performed in 47 patients with CA in history and 103 patients without CA. The procedure was considered effective in the absence on 24-h HM ECG of any atrial tachyarrhythmia of more than 30 seconds duration recorded at the examination checkpoints.
Results	The efficiency of TSA in the group with CA was 61,5% and 77,5% in the group without CA, with a mean follow-up period of 2,6 ± 0,83 years. Univariate and multivariate Cox proportional hazards analyses showed that prior CA statistically significantly increased the risks of atrial tachyarrhythmia recurrence by 1,936-fold (95% CI 1,931–4,026, p = 0,037) and 1,917-fold (95% CI 1,913–4,098, p = 0,042), respectively.
Conclusion	The study results revealed that previous unsuccessful pulmonary vein CA may reduce the effectiveness of TSA in the long-term follow-up period. However, this topic requires further research involving multivariate analysis on a larger cohort of patients.

Keywords	Atrial Fibrillation • Thoracoscopic Ablation • Catheter Ablation

Received: *08.08.2024;* ***received in revised form:*** *30.08.2024;* ***accepted:*** *19.09.2024*

Список сокращений

КА – катетерная аблация
ЛП – левое предсердие
ТА – торакоскопическая аблация
ФП – фибрилляция предсердий
ЭКГ электрокардиограмма

Введение

На долю фибрилляции предсердий (ФП) приходится 1–2% всех сердечных тахиаритмий, распространенность патологии неуклонно растет во всем мире [1–5]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, ФП страдает около 8% пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [3, 6].

ФП увеличивает общую летальность в 1,9 раза, риск инсульта в 5 раз и является причиной аритмогенной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности [1, 3, 7]. Все это способствует снижению качества жизни, увеличению инвалидизации и смертности населения страны трудоспособного возраста [8, 9]. Затраты здравоохранения, связанные с этой проблемой, колоссальны [1, 3, 6, 10].

Актуальной проблемой мировой аритмологии остается поиск высокоэффективных, минимально

инвазивных методов лечения изолированных форм ФП. Важнейшее открытие M. Haïssaguerre и коллег относительно роли легочных вен в патогенезе ФП на длительное время стало основой хирургического и катетерного лечения ФП [11]. Катетерные абляции (КА), согласно клиническим рекомендациям, являются первой линией лечения ФП, но их эффективность в отдаленном периоде наблюдения значительно снижается [1, 3]. Долгосрочный успех КА составляет от 10 до 60% [12–15]. Данные МРТ с гадолинием и высокоплотного картирования [16, 17] продемонстрировали, что у пациентов после КА причиной возврата аритмий являлось перераспределение триггерной активности за пределы устьев легочных вен и развитие выраженных фибротических процессов по задней стенке ЛП [18].

Со временем стали разрабатываться новые подходы минимально инвазивного лечения ФП, приближенные по эффективности к процедуре «Лабиринт», но с меньшей частотой осложнений. Одним из таких методов стала видеоассистированная торакоскопическая аблация (ТА) ФП на работающем сердце [1, 4, 19, 20]. До сих пор не установлены точные предикторы возврата аритмии, в связи с чем показатели эффективности данной процедуры существенно варьируют – от 38 до 83% [21–23].

Согласно клиническим рекомендациям, ТА может быть рассмотрена пациентам после первичной КА [1, 4]. Однако в предыдущих исследованиях показано, что у пациентов с КА в анамнезе риск рецидива ФП после ТА был выше в течение 5-летнего периода наблюдения [24, 25]. Противоположные данные были представлены S.K. Lim и соавт. [26], показавшими сходную частоту рецидивов ФП у пациентов с КА и без нее. Принимая во внимание результаты этих исследований и электромеханическое ремоделирование левого предсердия (ЛП) после КА, мы решили проанализировать их возможное влияние на эффективность ТА ФП в отдаленном периоде наблюдения.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния предшествующих КА устьев легочных вен на эффективность и безопасность ТА ФП в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование с включением 150 пациентов с изолированной ФП, которым за период с 2019 по 2021 г. была выполнена процедура ТА по схеме Box lesion с одномоментной ампутацией ушка ЛП. Для комплексного анализа пациенты были разделены на две группы: 47 лиц с КА в анамнезе и 103 человека без предшествующих КА.

Критерии включения пациентов: симптоматическая ФП, зарегистрированная на электрокардиограмме (ЭКГ) или при холтеровском мониторировании ЭКГ, рефрактерная к антиаритмической терапии; класс симптоматики EHRA III–IV; возраст больных более 18 лет.

Критерии исключения пациентов: органные патологии сердца, требующие кардиохирургического вмешательства (гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии, гемодинамически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца); острое нарушение мозгового кровообращения сроком менее 6 мес.; тяжелая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 30%); сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации (патологии центральной нервной системы, болезни органов дыхательной системы, болезни органов кроветворения, системные болезни, эндокринологические заболевания и т. п.); травмы и операции на органах грудной клетки; активная фаза инфекционного процесса; беременность.

Оценка эффективности процедуры. Первичная конечная точка эффективности ТА определялась как отсутствие любой предсердной тахиаритмии (ФП, атипичное трепетание предсердий и наджелудочковой тахикардии) продолжительностью более 30 секунд по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно), в соответствии с определениями, описанными в клинических рекомендациях [1, 4]. Запись ЭКГ рекомендовалось выполнять при любом симптоматическом учащенном неритмичном сердцебиении. Из исследования исключался «слепой» период – в течение первых 3 мес. после операции.

Показанием для выполнения дополнительных КА после торакоскопической аблации являлась устойчивая аритмия продолжительностью более 30 секунд. Бессимптомное течение аритмии не считалась показанием для выполнения КА, пациентам проводилась коррекция антиаритмической терапии.

Перед операцией все пациенты были обсуждены на консилиуме с участием кардиолога, аритмолога и кардиохирурга. Участники давали информированное согласие на проведение видеоассистированной торакоскопической аблации ФП.

Техника операции

Процедуры ТА выполняли в условиях кардиохирургической операционной одной хирургической бригадой под общей анестезией с селективной вентиляцией легких согласно схеме Box lesion. Изоляцию устьев легочных вен выполняли с помощью аблационного биполярного зажима (AtriCure, Inc., США). Формировали верхнюю и нижнюю линию Box lesion с применением линейного биполярного электрода Cool Rail (AtriCure, Inc., США).

Ампутацию ушка ЛП выполняли через один из портов левостороннего доступа с использованием

режуще-сшивающего эндостеплера под контролем чреспищеводной эхокардиографии. При регистрации устойчивой ФП на момент окончания процедуры проводили кардиоверсию. Детальное описание представлено в ранее опубликованных работах [27–29].

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проведены с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Описательные статистики представлены в виде числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) в зависимости от нормальности распределения для количественных. Для тестирования соответствия выборочного распределения нормальному закону использован тест Шапиро – Уилка.

Для анализа выживаемости использованы метод Каплана – Майера, лог-ранговый тест, одно- и многофакторные модели пропорциональных рисков Кокса. Для отбора переменных (КТ-характеристик) в многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса применяли пошаговый отбор с исключением на основании информационного критерия Акаике. Качество модели оценивали с использованием С-индекса Харрелла и псевдо-R2 Найджелкерке. Для анализа ассоциации между категориальными переменными применяли точный тест Фишера.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 56,72 ± 9,23 года в группе с КА и 58,5 ± 8,56 года в группе без КА, в двух группах преобладали мужчины – 33 (70,2%) и 64 (62,14%) человека соответственно. Среднее значение общего анамнеза ФП в группе с КА составило 8,48 ± 7,01 года. В группе с КА распределение по форме ФП было равномерным: так, пароксизмальная форма ФП отмечена у 24 (51,1%) больных, персистирующая – у 10 (21,3%), длительно персистирующая – у 13 (27,6%). В группе без КА анамнез ФП составил 5,23 ± 4,84 года, при равномерном распределении по формам ФП: пароксизмальная – 34 (33%) случая, персистирующая – 34 (34%), длительно персистирующая – 35 (34%).

Сопутствующие заболевания в общей популяции представлены: гипертоническая болезнь – 121 (80,7%) случай, сахарный диабет – 19 (18,5%), цереброваскулярные события – 13 (12, 62%). Статистически значимых различий между группами по основным характеристикам до ТА ФП не установлено. Полная клиническая характеристика пациентов и данные инструментальных методов исследования представлены в табл. 1.

Всем пациентам выполнены радиочастотная аблация правых и левых легочных вен, формирование верхней и нижней линии Box lesion. До начала ТА правые легочные вены были изолированы у 16/47 (34,04%) пациентов, левые легочные вены – у 15/47 (31,92%), p > 0,05. Постаблационные эпикардиальные изменения ткани устьев правых легочных вен визуализировались у 24/47 (51,06%) больных, левых легочных вен – у 20/47 (42,6%) пациентов после КА. Выраженный спаечный процесс в поперечном синусе перикарда и в области легочных вен отмечен у 10/47 (21,3%) пациентов (рис. 1).

На момент начала операции синусовый ритм регистрировался у 22/47 (46,8%) пациентов с КА и у 69/103 (67,0%) лиц без КА. Восстановление синусового ритма в момент выполнения аблации у пациентов исключительно с непароксизмальными формами ФП зарегистрировано у 4 (8,51%) пациентов с КА и у 9 (8,74%) лиц без КА при p > 0,05. Кардиоверсия на момент окончания операции потребовалась в группе с КА 21/47 (44,7%) пациентам и 60/103 (58,3%) пациентам без КА. Все больные после операции на синусовом ритме были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии для последующего динамического наблюдения в течение суток.

Серьезные осложнения не зарегистрированы ни у одного пациента. Общая частота малых осложнений составила 11,2%. Кровотечения, потребовавшие медикаментозного и хирургического гемостаза, были сопоставимы в группе с КА (2/47 (4,3%) и без КА (3/103 (2,9%), без перехода в конверсию. Малые осложнения были представлены пневмотораксом (1,3%), пневмонией (1,3%), гемотораксом (3,33%) и временным параличом диафрагмального нерва (2,0%). MACE, тромбоэмболические осложнения, в том числе тромбоэмболия легочных артерий, не зарегистрированы ни у одного пациента.

Общая эффективность ТА ФП по схеме Box lesion составила 72,5%. Эффективность ТА в группе с КА составила 61,5%, в группе без КА – 77,5%,

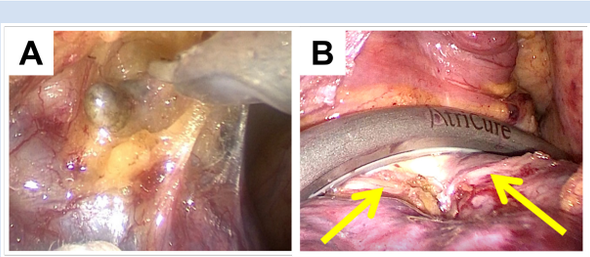


Рисунок 1. Выраженный спаечный процесс из группы с катетерной аблацией (***A***); постаблационные изменения устьев легочных вен (желтые стрелки) после предшествующих катетерных аблаций (интраоперационные фотографии) (***B***)
Figure 1. (***A***) Significant adhesions in the group with catheter ablation; (***B***) Postablation variations of pulmonary vein orifices (indicated by yellow arrows) after previous catheter ablations (intraoperative photographs)

при среднем периоде наблюдения 2,6 ± 0,83 года (рис. 2). Дополнительные КА после ТА ФП вследствие возврата предсердных тахиаритмий потребовались 10 пациентам с КА и 16 пациентам без КА в анамнезе, p > 0,05. Всем больным выполнено высокоплотное картирование ЛП с изучением зон изоляции и прорыва возбуждения. Легочные вены были изолированы у всех пациентов, единичная изолированная активность в верхних легочных венах без проведения в ЛП сохранялась у 4 представителей группы без КА. Атипичное трепетание предсердий зарегистрировано у 2 лиц с КА и у 8 без КА, которым были выполнены линии к митральному истмусу и линейные воздействия по крыше ЛП между левой верхней и правой верхней ЛВ, соответственно. Возврат ФП определен у 8 пациентов с КА и у 2 пациентов без КА. У всех больных с рецидивом ФП отмечена низкоамплитудная активность (менее 0,2 мВ) по задней стенке ЛП. Превентивные аблации данным пациентам не выполнялись.

Двум лицам без КА в анамнезе проведена радиочастотная аблация кавотрикуспидального истмуса в связи с регистрацией на ЭКГ устойчивых пароксизмов типичного трепетания предсердий. В момент аблации отмечено успешное восстановление синусового ритма.

Одно- и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что предшествующие КА статистически значимо увеличивали риски возврата предсердной тахиаритмии – в 1,936 (95% доверительный интервал 1,931–4,026, p = 0,037) и 1,917 (95% доверительный интервал 1,913–4,098, p = 0,042) раза соответственно (табл. 2).

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов и данные инструментальных методов исследования (n = 150)
Table 1. Main characteristics of patients and clinical examination data (n = 150)

Показатель / Parameter	КА / with CA, n = 47	Без КА / without CA, n = 103	p
Пол (муж) / Sex (male), n (%)	33 (70,2)	64 (62,14)	0,5313
Возраст, лет / Age, years, mean ± SD	56,72 ± 9,23	58,5 ± 8,56	0,3499
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, mean ± SD	29,83 ± 3,5	29,4 ± 3,45	0,7508
Анамнез ФП, лет / AF anamnesis, years, mean ± SD	8,48 ± 7,01	5,23 ± 4,84	0,605
Форма ФП / AF type, n (%) пароксизмальная / Paroxysmal персистирующая / Persistent длительно персистирующая / Long-standing persistent	 24 (51,1) 10 (21,3) 13 (27,6)	 34 (33,0) 34 (33,0) 35 (34,0)	0,9061
Шкала симптомов EHRA по Wynn / EHRA symptom scale by Wynn, n (%) III IV	 35 12	 82 21	0,3888
Гипертоническая болезнь / Arterial hypertension, n (%)	38 (80,85)	83 (80,6)	0,1237
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	6 (12,8)	13 (12,6)	0,57
Цереброваскулярные события / Cerebrovascular events, n (%)	3 (6,38)	10 (9,7)	0,3569
Антиаритмическая терапия по Vaughan-Williams / Antiarrhythmic therapy in accordance with Vaughan-Williams classification, n (%) не принимают / not taking класс IC / class IC класс II / class II класс III / class III класс IV / class IV	 2 (4,3) 5 (10,6) 19 (40,4) 20 (42,6) 1 (2,1)	 2 (1,9) 7 (6,8) 48 (46,6) 38 (36,9) 8 (7,8)	0,8623
Антикоагулянтная терапия / Anticoagulant therapy, n (%) апиксабан / Apixaban ривароксабан / Rivaroxaban дабигатран / Dabigatran варфарин / Warfarin	 20 (42,6) 15 (31,9) 6 (12,8) 6 (12,8)	 39 (37,9) 39 (37,9) 12 (11,7) 13 (12,6)	0,6911
CHA_2DS_2-VASc, баллы / score, Me (IQR)	2 [0; 5]	2 [0; 6]	0,3406
HAS-BLED, баллы / HAS-BLED, score, Me (IQR)	1 [0; 3]	1 [0; 4]	0,2945
ФВ ЛЖ по Симпсону / LV EF by Simpson, %, mean ± SD	62,3 ± 6,12	62,72 ± 6,6	0,0612
LAVI, мл/м^2 / LAVI, mL/m^2, mean ± SD	35,72 ± 9,52	38,34 ± 11,94	0,6445
Переднезадний размер ЛП, мм / Antero-posterior dimension LA, mm, mean ± SD	41,1 ± 4,4	41,72 ± 4,23	0,8716

Примечание: ** статистически значимая разница между группами (p < 0,05); ИМТ – индекс массы тела; КА – катетерная аблация; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий; LAVI – индексируемый объем левого предсердия к площади поверхности тела.*
Note: ** statistically significant difference between the groups at p < 0,05; AF – atrial fibrillation; BMI – body mass index; CA – catheter ablation; LV EF – left ventricular ejection fraction; LA – left atrium; LAVI – indexed left atrial volume to body surface area.*

Обсуждение

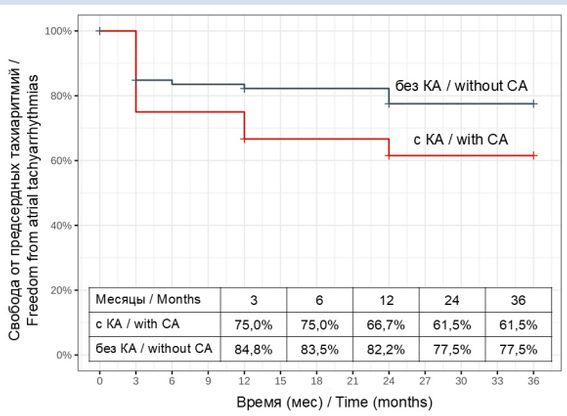
В представленном исследовании нами проведено сравнение эффективности ТА ФП по схеме Box lesion у пациентов с предшествующими КА и без КА в анамнезе. Эффективность ТА в группе с КА составила 61,5%, в группе без КА – 77,5%, при среднем периоде наблюдения 2,6 ± 0,83 года. КА статистически значимо увеличивала риски возврата предсердных тахиаритмий: в 1,936 (95% доверительный интервал 1,931–4,026, p = 0,037) раза по данным однофакторного анализа и в 1,917 (95% доверительный интервал 1,913–4,098, p = 0,042) раза по данным многофакторного анализа.

Согласно клиническим рекомендациям, ТА целесообразно рассматривать после одной и более катетерных процедур [1, 4], при этом влияние последних на общую эффективность ТА до сих пор достоверно не изучено. До получения результатов регрессионного анализа мы предположили, что эффективность ТА ФП будет выше в группе пациентов с КА, так как в ранее опубликованных работах отмечено, что возврат предсердных тахиаритмий после КА чаще всего связан с отсутствием изоляции легочных вен. ТА с использованием биполярного аблационного зажима обеспечивает эффективное достижение трансмуральности и блока проведения в легочных венах у всех пациентов. Также мы считали, что предшествующие КА можно рассмотреть как этапный метод лечения ФП.

На сегодняшний день представлены единичные работы, в которых отражено влияние предшествующих КА на эффективность ТА ФП. В большинстве исследований вклад КА устьев легочных вен ограничивается описательной статистикой в клинической характеристике пациентов, подвергшихся ТА ФП. В исследованиях, в которых предшествующие КА включены в одно- и многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса как предиктор возврата ФП после ТА, представлены противоречивые результаты.

Впервые влияние КА на эффективность ТА ФП проанализировали A.H. Driessen и коллеги [24], которые сообщили о снижении эффективности ТА у пациентов с ранее перенесенными КА в течение 5-летнего периода наблюдения. В исследование было включено 66 пациентов, из которых у 29 (44%) в анамнезе отмечены КА, 50% было с пароксизмальной формой ФП. Свобода от ФП с антиаритмической терапией составила 55%. Исключение из анализа пациентов с КА (n = 29) привело к увеличению эффективности ТА ФП (до 60%) после отмены антиаритмической терапии. При этом предшествующие КА независимо увеличивали риск рецидива ФП после ТА в 1,44 (95% доверительный интервал 1,02–2,05; p < 0,041) раза [24].

Аналогичные результаты представлены в исследовании R. Wesselink и соавт. [25], в котором предшествующие КА были зарегистрированы у 201 пациента, тогда как 587 лиц были без КА. Преобладали больные с персистирующей (459 пациентов) и пароксизмальной (263 пациента) формой ФП. В данном исследовании проведен matched analysis с включением 180 пациентов в каждую из групп. Эффективность ТА ФП в группе с КА составила 61,1% против 72,5% в группе без КА. При этом установлено, что предшествующие КА увеличивали риск возврата ФП после ТА ФП в 1,68 (относительный риск 1,68; 95% доверительный интервал 1,20–2,15; p = 0,034) раза. При оценке всех пациентов с предшествующими КА, включенных в общий анализ, установлено, что предшествующие КА увеличива-



Месяцы / Months	3	6	12	24	36
с КА / with CA	75,0%	75,0%	66,7%	61,5%	61,5%
без КА / without CA	84,8%	83,5%	82,2%	77,5%	77,5%

Рисунок 2. Кривая Каплана – Майера свободы от предсердных тахиаритмий после торакоскопической абляции
Примечание: *КА – катетерная абляция.*
Figure 2. Kaplan-Meier curve of freedom from atrial tachyarrhythmias after thoracoscopic ablation
Note: *without CA – without catheter ablations; with CA – with catheter ablations.*

Таблица 2. Одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса влияния предшествующих катетерных абляций на эффективность торакоскопической абляции
Table 2. Multivariate and univariate Cox regression analysis of the impact of previous catheter ablations on thoracoscopic ablation efficacy

Предиктор / Predictor	Однофакторный анализ / Single-factor analysis			Многофакторный анализ / Multivariate analysis		
	ОР / RR	95% ДИ / CI	p	ОР / RR	95% ДИ / CI	p
Предшествующие КА / Previous CA	1,936	1,931–4,026	0,037*	1,917	1,913–4,098	**0,042***

Примечание: ** статистически значимая разница между группами (p < 0,05); ДИ – доверительный интервал; КА – катетерная абляция; ОР – отношение рисков.*
Note: ** statistically significant difference between the groups at p < 0,05; CA – catheter ablation; CI – confidence interval; RR – relative risk.*

ли риск рецидива аритмии в 1,39 (относительный риск 1,39; 95% доверительный интервал 1,01–1,92; p = 0,046) раза. В данном исследовании было показано, что независимо от основных факторов риска возврата ФП, у пациентов с предшествующими КА чаще возникает возврат аритмии после ТА ФП [25].

Данные нашего исследования полностью согласуются с данными A.H. Driessen и соавт. [24], R. Wesselink и соавт. [25]. КА статистически значимо увеличивают риски возврата предсердных тахиаритмий (практически в 2 раза), с тенденцией к снижению эффективности ТА ФП в группе пациентов с КА до 61,5% в отдаленном периоде наблюдения.

Противоположные нашему наблюдению результаты представлены в работе S.K. Lim и коллег (2020) [26]. Эффективность ТА через 5 лет в группе с предшествующей КА была сопоставима с таковой в группе без КА – 55,3 ± 11,0 и 55,7 ± 5,1% соответственно (p = 0,690), при этом КА не влияли на возврат предсердных тахиаритмий после ТА ФП (p = 0,179). Однако стоит отметить, что 47 пациентов с КА были старше, имели преимущественно непароксизмальную форму ФП и увеличенный LAVI, что могло повлиять на результативность многофакторного анализа [26].

В работе J. Kim и соавт. [30] КА не ухудшали прогноз ТА ФП в отдаленном периоде наблюдения (отношение рисков 1,10; 95% доверительный интервал 0,42–2,88; p = 0,847). C. Yu и коллеги [31] сообщили, что КА (отношение рисков 0,787; 95% доверительный интервал 0,412–1,503; p = 0,47) также не влияли на эффективность ТА ФП: предшествующие КА были выполнены 55 (60,4%) пациентам, из которых преобладали лица с пароксизмальной формой ФП (40/91). Предикторами возврата аритмии после ТА ФП являлись: возраст пациента старше 50 лет (однофакторный анализ – отношение рисков 1,931, 95% доверительный интервал 0,945–3,944, p = 0,071; многофакторный анализ – отношение рисков 2,927, 95% доверительный интервал 1,359–6,305, p = 0,006), переднезадний размер ЛП более 40 мм (однофакторный анализ – отношение рисков 2,623, 95% доверительный интервал 1,370–5,022, p = 0,004; многофакторный анализ – отношение рисков 2,837, 95% доверительный интервал 1,408–5,716, p = 0,004) и форма ФП (однофакторный анализ – отношение рисков 2,089, 95% доверительный интервал 1,092–3,997, p = 0,026; многофакторный анализ – отношение рисков 1,855, 95% доверительный интервал 0,942–3,650, p = 0,074) [30].

В работе Z. Zheng и коллег [32] рассмотрены изолированный левопредсердный и биатриальный подходы при ТА ФП. Количество предшествующих КА в двух группах было сопоставимо: при левопредсердном у 21/36 (58,3) пациентов, при биатриальном у 19/44 (43,2%) пациентов (p = 0,261). Однофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что биатриальный подход (отношение рисков 0,392, 95% доверительный интервал 0,185–0,833, p = 0,015) был достоверно связан с более низким риском рецидива предсердных тахиаритмий [32]. Многофакторный регрессионный анализ Кокса после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, диаметр левого предсердия, форму ФП, анамнез ФП и предыдущие КА: отношение рисков 0,447, 95% доверительный интервал 0,208–0,963, p = 0,040; статистически значимо снижает риск рецидива предсердных тахиаритмий. При этом предшествующие КА не оказывали влияния на возврат предсердных тахиаритмий после ТА ФП: отношение рисков 1,859, 95% доверительный интервал 0,911–3,792, p = 0,088 [32].

В другом исследовании регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что предшествующие КА (у 233 (49,1%) пациентов, включенных в исследование) также не влияют на возврат аритмии после ТА ФП (p = 0,787) [33].

Дополнительные КА после ТА ФП потребовались 10 пациентам в группе с КА и 16 пациентам без КА. Преимущественно дополнительные КА были выполнены в области крыши ЛП (n = 8), митрального (n = 2) и каватрикуспидального (n = 2) истмуса. В связи с чем стоит рассмотреть этапное лечение предсердных тахиаритмий, так как выполнение аблаций митрального и каватрикуспидального истмуса невозможно со стороны эпикарда при ТА [34]. Кроме того, оптимальная изоляция крыши левого предсердия бывает ограничена вследствие большого объема ЛП и выраженного эпикардиального жира [35, 36].

Следует отметить возможные интраоперационные сложности при выделении коллекторов легочных вен, ассоциированные с выраженным спаечным процессом в плевральных полостях, в области поперечного и косого синусов перикарда. Данный фактор может увеличить продолжительность операции и стать причиной развития интраоперационного кровотечения, что коррелирует с опытом оперирующего хирурга. Недавний систематический обзор показал, что предшествующие КА не влияют на безопасность ТА ФП [21, 23, 24, 26, 31, 33], что согласуется с данными нашего исследования.

Заключение

Прослеживается тенденция снижения эффективности торакоскопической аблации ФП у пациентов с предшествующими катетерными аблациями практически в 2 раза в отдаленном периоде наблюдения. Таким образом, требуется проведение мультифакторного анализа данных пациентов с предшествующими катетерными аблациями с целью поиска истинных предикторов возврата предсердных тахиаритмий после торакоскопической аблации ФП.

Конфликт интересов

Е.Д. Стребкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Артюхина заявляет об отсутствии конфликта интересов. М. Кадырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования статьи.

Информация об авторах

Стребкова Елизавета Дмитриевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник аритмологического отдела федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Артюхина Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; профессор кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7065-0250

Кадырова Мадина, кандидат медицинских наук заведующая отделением ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Ревишвили Амиран Шотаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой ангиологии, сердечно-сосудистой, эндоваскулярной хирургии и аритмологии имени академика А.В. Покровского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Author Information Form

Strebkova Elizaveta D., PhD, Researcher at the Department of Arrhythmology, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5837-7255

Artyukhina Elena A., PhD, Professor, Head of the Department of Electrophysiological and Endovascular Image-guided Methods of Diagnosis and Treatment of Arrhythmias, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Professor at the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7065-0250

Kadirova Madina, PhD, Head of the Department of Ultrasound, Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8231-6866

Revishvili Amiran S., Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Educational Institution “A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center of Surgery” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Angiology, Cardiovascular, Endovascular Surgery and Arrhythmology named after Academician A.V. Pokrovsky, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594

2. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., Lip G.Y., Franco O.H., Hofman A., Witteman J.C., Stricker B.H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/eht280.

3. Колбин А.С., Мосикян А.А., Татарский Б.А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в россии: динамика за 7 лет (2010-2017 годы). Вестник аритмологии. 2018;(92):42-48.

4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798.

5. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870.

6. Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Казакевич Е.В. Особенности распространенности и течения фибрилляции предсердий на северо-западе Российской Федерации. Клиническая медицина. 2009; 87 (1):17-20.

7. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J.P., et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: Circulation. 2015 Jun 16;131(24):e535. doi: 10.1161/CIR.0000000000000219.

8. Brundel B.J.J.M., Ai X., Hills M.T., Kuipers M.F., Lip G.Y.H., de Groot N.M.S. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):21. doi: 10.1038/s41572-022-00347-9.

9. Deitelzweig S., Bergrath E., di Fusco M., Kang A., Savone M., Cappelleri J.C., Russ C., Betts M., Cichewicz A., Schaible K., Tarpey J., Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022;18(5):393-405. doi: 10.2217/fca-2021-0120.

10. Филатов А.Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2012; 9 (2):.5-13.

11. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.

12. Brooks A.G., Stiles M.K., Laborderie J., Lau D.H., Kuklik P., Shipp N.J., Hsu L.F., Sanders P. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. Heart Rhythm. 2010;7(6):835-846. doi:10.1016/j.hrthm.2010.01.017

13. Sultan A., Lüker J., Andresen D., Kuck K.H., Hoffmann E., Brachmann J., Hochadel M., Willems S., Eckardt L., Lewalter T., Senges J., Steven D. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: data from the German Ablation Registry. Sci Rep. 2017;7(1):16678. doi:10.1038/s41598-017-16938-6

14. Ganesan A.N., Shipp N.J., Brooks A.G., Kuklik P., Lau D.H., Lim H.S., Sullivan T., Roberts-Thomson K.C., Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549

15. Park J.-W., Yu H.T., Kim T.-H., Uhm J.-S., Kim J.-Y., Joung B., Lee M.H., Pak H.N. Trends and outcome of catheter ablation of atrial fibrillation over 9 years—focus on empirical extra-pulmonary vein ablation. Circ J 2019;83:304–12.

16. Choi S.H., Yu H.T., Kim D., Park J.W., Kim T.H., Uhm J.S., Joung B., Lee M.H., Hwang C., Pak H.N. Late recurrence of atrial fibrillation 5 years after catheter ablation: predictors and outcome. Europace. 2023;25(5):euad113. doi:10.1093/europace/euad113

17. Marrouche N.F., Wazni O., McGann C., Greene T., Dean J.M., Dagher L., Kholmovski E., Mansour M., Marchlinski F., Wilber D., Hindricks G., Mahnkopf C., Wells D., Jais P., Sanders P., Brachmann J., Bax J.J., Morrison-de Boer L., Deneke T., Calkins H., Sohns C., Akoum N.; DECAAF II Investigators. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(23):2296-2305

18. Lin W.S., Tai C.T., Hsieh M.H., Tsai C.F., Lin Y.K., Tsao H.M., Huang J.L., Yu W.C., Yang S.P., Ding Y.A., Chang M.S., Chen S.A. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. Circulation. 2003;107(25):3176-83. doi: 10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D

19. Hindricks G., Potpara T., Dagres NArbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798.

20. Wolf R.K., Schneeberger E.W., Osterday R., Miller D., Merrill W., Flege J.B.Jr., Gillinov A.M. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(3):797-802. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.03.041.

21. Yu C., Li H., Zhang H.. Midterm results of stand-alone thoracoscopic epicardial ablation with box lesion for atrial fibrillation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021;33(3): 354-361. doi: 10.1093/icvts/ivab148.

22. Boersma L.V., Castella M., van Boven W., Berruezo A., Yilmaz A., Nadal M., Sandoval E., Calvo N., Brugada J., Kelder J., Wijffels M., Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. Circulation. 2012;125: 23-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.

23. Sindby J.E., Vadmann H., Lundbye-Christensen S., Riahi S., Hjortshøj S., Boersma L.V.A., Andreasen J.J. Percutaneous versus thoracoscopic ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomised controlled trial–the FAST II study. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1): 101. doi: 10.1186/s13019-018-0792-8.

24. Driessen A.H., Berger W.R., Chan Pin Yin D.R., Piersma F.R., Neefs J., van den Berg N.W., Krul S.P., van Boven W.P., de Groot J.R. Electrophysiologically Guided Thoracoscopic Surgery for Advanced Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1753-1754. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.035.

25. Wesselink R., Vroomen M., Overeinder I., Neefs J., van den Berg N.W.E., Meulendijks E.R., Piersma F.R., Al-Shama R.F.M., de Vries T.A.C., Verstraelen T.E., Luermans J., Maesen B., de Asmundis C., Chierchia G.B., La Meir M., Pison L., van Boven W.J.P., Driessen A.H.G., de Groot J.R. A failed catheter ablation of atrial fibrillation is associated with more advanced remodeling and reduced efficacy of further thoracoscopic ablation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023; 76(6):417-426. doi:10.1016/j.rec.2022.09.006

26. Lim S.K., Kim J.Y., On Y.K., Jeong D.S. Mid-Term Results of Totally Thoracoscopic Ablation in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 20205;53(5):270-276. doi: 10.5090/kjtcs.19.059.

27. Стребкова Е.Д., Ревишвили А.Ш., Малышенко Е.С., Артюхина Е.А., Попов В.А., Новиков М.А., Ялова Е.В., Бондурко К.Э., Кармазановский Г.Г., Кадырова М. Отдаленные результаты торакоскопического лечения фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2023;30(2):59-69. doi:10.35336/VA-2023-2-08.

28. Ревишвили А.Ш., Стребкова Е.Д., Артюхина Е.А., Малышенко Е.С., Новиков М.А., Кадырова М. Эффективность торакоскопического лечения непароксизмальных форм фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2023;30(3):23-31. doi:10.35336/VA-1160

29. Ревишвили А.Ш., Кадырова М., Стребкова Е.Д., Малышенко Е.С., Новиков М.А., Ялова Е.В., Бабаджанова К.А., Бондурко К.Э., Кармазановский Г.Г. Ампутация ушка левого предсердия с использованием эндостеплера при торакоскопической аблации фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(1):58-71. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71

30. Kim J., Jeon K., Park S.J., Jeong D.S., Chung S., Bak M., Kim D., Kim E.K., Chang S.A., Lee S.C., Park S.W. Prognostic implication of left atrial strain in patients experiencing early recurrence of atrial fibrillation after totally thoracoscopic ablation. Ann Cardiothorac Surg. 2024;13(1):77-87. doi:10.21037/acs-2023-afm-fs-0031

31. Yu C., Li H., Zhang H., Zheng Z. Midterm results of stand-alone thoracoscopic epicardial ablation with box lesion for atrial fibrillation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021;33(3):354-361. doi:10.1093/icvts/ivab148

32. Zheng Z., Li H., Liu S., Gao G., Yu C., Lin H., Meng Y. Box lesion or bi-atrial lesion set for atrial fibrillation during thoracoscopic epicardial ablation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(1):1-8. doi:10.1093/icvts/ivab211

33. van Laar C., Bentala M., Weimar T., Doll N., Swaans M.J., Molhoek S.G., Hofman F.N., Kelder J., van Putte B.P. Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation: a systematic outcome analysis of a multicentre cohort. Europace. 2019;21(6):893-899. doi:10.1093/europace/euy323

34. On Y.K., Park K.M., Jeong D.S., Park P.W., Lee Y.T., Park S.J., Kim J.S. Electrophysiologic Results After Thoracoscopic Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. Ann Thorac Surg. 2015 Nov;100(5):1595-602; discussion 1602-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.127

35. Hwang J.K., Jeong D.S., Gwag H.B., Park K.M., Ahn J., Carriere K., Park S.J., Kim J.S., On Y.K. Staged hybrid procedure versus radiofrequency catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation. PLoS One. 2018;13(10):e0205431. doi:10.1371/journal.pone.0205431

36. de Asmundis C., Chierchia G.B., Mugnai G., Van Loo I., Nijs J., Czapla J., Conte G., Velagic V., Rodrigues Mañero M., Ciconte G., Ströker E., Umbrain V., Poelaert J., Brugada P., La Meir M. Midterm clinical outcomes of concomitant thoracoscopic epicardial and transcatheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a single-centre experience. Europace. 2017;19(1):58-65. doi:10.1093/europace/euw026

REFERENCES

1. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzayev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594 (In Russian)

2. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., Lip G.Y., Franco O.H., Hofman A., Witteman J.C., Stricker B.H., Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. Eur Heart J. 2013;34(35):2746-51. doi: 10.1093/eurheartj/eht280.

3. Kolbin A.S., Mosikyan A.A., Tatarsky B.A. Socioeconomic burden of atrial fibrillations in russia: seven-year trends (2010-2017). Journal of Arrhythmology. 2018;(92):42-48. (In Russian)

4. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798.

5. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870.

6. Serdechnaya E.V., Tatarsky B.A., Kazakevich E.V. Prevalence and clinical features of atrial fibrillation in the north-west of the russian federation. Clinical Medicine 2009; 87 (1):17-20. (In Russian)

7. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J.P., et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322. doi: 10.1161/CIR.0000000000000152. Epub 2014 Dec 17. Erratum in: Circulation. 2015 Jun 16;131(24):e535. doi: 10.1161/CIR.0000000000000219. .

8. Brundel B.J.J.M., Ai X., Hills M.T., Kuipers M.F., Lip G.Y.H., de Groot N.M.S. Atrial fibrillation. Nat Rev Dis Primers. 2022;8(1):21. doi: 10.1038/s41572-022-00347-9.

9. Deitelzweig S., Bergrath E., di Fusco M., Kang A., Savone M., Cappelleri J.C., Russ C., Betts M., Cichewicz A., Schaible K., Tarpey J., Fahrbach K. Real-world evidence comparing oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. Future Cardiol. 2022;18(5):393-405. doi: 10.2217/fca-2021-0120.

10. Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly aritmologii. 2012; 9 (2):.5-13. (In Russian)

11. Haïssaguerre M., Jaïs P., Shah D.C., Takahashi A., Hocini M., Quiniou G., Garrigue S., Le Mouroux A., Le Métayer P., Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.

12. Brooks A.G., Stiles M.K., Laborderie J., Lau D.H., Kuklik P., Shipp N.J., Hsu L.F., Sanders P. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review. Heart Rhythm. 2010;7(6):835-846. doi:10.1016/j.hrthm.2010.01.017

13. Sultan A., Lüker J., Andresen D., Kuck K.H., Hoffmann E., Brachmann J., Hochadel M., Willems S., Eckardt L., Lewalter T., Senges J., Steven D. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: data from the German Ablation Registry. Sci Rep. 2017;7(1):16678. doi:10.1038/s41598-017-16938-6

14. Ganesan A.N., Shipp N.J., Brooks A.G., Kuklik P., Lau D.H., Lim H.S., Sullivan T., Roberts-Thomson K.C., Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e004549. doi:10.1161/JAHA.112.004549

15. Park J.-W., Yu H.T., Kim T.-H., Uhm J.-S., Kim J.-Y., Joung B., Lee M.H., Pak H.N. Trends and outcome of catheter ablation of atrial fibrillation over 9 years—focus on empirical extra-pulmonary vein ablation. Circ J 2019;83:304–12.

16. Choi S.H., Yu H.T., Kim D., Park J.W., Kim T.H., Uhm J.S., Joung B., Lee M.H., Hwang C., Pak H.N. Late recurrence of atrial fibrillation 5 years after catheter ablation: predictors and outcome. Europace. 2023;25(5):euad113. doi:10.1093/europace/euad113

17. Marrouche N.F., Wazni O., McGann C., Greene T., Dean J.M., Dagher L., Kholmovski E., Mansour M., Marchlinski F., Wilber D., Hindricks G., Mahnkopf C., Wells D., Jais P., Sanders P., Brachmann J., Bax J.J., Morrison-de Boer L., Deneke T., Calkins H., Sohns C., Akoum N.; DECAAF II Investigators. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(23):2296-2305

18. Lin W.S., Tai C.T., Hsieh M.H., Tsai C.F., Lin Y.K., Tsao H.M., Huang J.L., Yu W.C., Yang S.P., Ding Y.A., Chang M.S., Chen S.A. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. Circulation. 2003;107(25):3176-83. doi: 10.1161/01.CIR.0000074206.52056.2D

19. Hindricks G., Potpara T., Dagres NArbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C., Boriani G., Castella M., Dan G.A., Dilaveris P.E., Fauchier L., Filippatos G., Kalman J.M., La Meir M., Lane D.A., Lebeau J.P., Lettino M., Lip G.Y.H., Pinto F.J., Thomas G.N., Valgimigli M., Van Gelder I.C., Van Putte B.P., Watkins C.L.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa798.

20. Wolf R.K., Schneeberger E.W., Osterday R., Miller D., Merrill W., Flege J.B.Jr., Gillinov A.M. Video-assisted bilateral pulmonary vein isolation and left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130(3):797-802. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.03.041.

21. Yu C., Li H., Zhang H.. Midterm results of stand-alone thoracoscopic epicardial ablation with box lesion for atrial fibrillation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021;33(3): 354-361. doi: 10.1093/icvts/ivab148.

22. Boersma L.V., Castella M., van Boven W., Berruezo A., Yilmaz A., Nadal M., Sandoval E., Calvo N., Brugada J., Kelder J., Wijffels M., Mont L. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. Circulation. 2012;125: 23-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.074047.

23. Sindby J.E., Vadmann H., Lundbye-Christensen S., Riahi S., Hjortshøj S., Boersma L.V.A., Andreasen J.J. Percutaneous versus thoracoscopic ablation of symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomised controlled trial–the FAST II study. J Cardiothorac Surg. 2018;13(1): 101. doi: 10.1186/s13019-018-0792-8.

24. Driessen A.H., Berger W.R., Chan Pin Yin D.R., Piersma F.R., Neefs J., van den Berg N.W., Krul S.P., van Boven W.P., de Groot J.R. Electrophysiologically Guided Thoracoscopic Surgery for Advanced Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2017;69(13):1753-1754. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.035.

25. Wesselink R., Vroomen M., Overeinder I., Neefs J., van den Berg N.W.E., Meulendijks E.R., Piersma F.R., Al-Shama R.F.M., de Vries T.A.C., Verstraelen T.E., Luermans J., Maesen B., de Asmundis C., Chierchia G.B., La Meir M., Pison L., van Boven W.J.P., Driessen A.H.G., de Groot J.R. A failed catheter ablation of atrial fibrillation is associated with more advanced remodeling and reduced efficacy of further thoracoscopic ablation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2023; 76(6):417-426. doi:10.1016/j.rec.2022.09.006

26. Lim S.K., Kim J.Y., On Y.K., Jeong D.S. Mid-Term Results of Totally Thoracoscopic Ablation in Patients with Recurrent Atrial Fibrillation after Catheter Ablation. Korean J Thorac Cardiovasc Surg. 20205;53(5):270-276. doi: 10.5090/kjtcs.19.059.

27. Strebkova E.D., Revishvili A.Sh., Malishenko E.S., Artyukhina E.A., Popov V.A., Novikov M.A., Yalova E.V., Bondurko K.E., Karmazanovsky G.G., Kadirova M. Long-term outcomes of thoracoscopic ablation for atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2023;30(2):59-69. doi:10.35336/VA-2023-2-08 (In Russian)

28. Revishvili A.Sh., Strebkova E.D., Artyukhina E.A., Malishenko E.S., Novikov M.A., Kadirova M. The effectiveness of thoracoscopic treatment of non-paroxysmal atrial fibrillation. Journal of Arrhythmology. 2023;30(3):23-31. doi:10.35336/VA-1160 (In Russian)

29. Revishvili A.Sh., Kadirova M., Strebkova E.D., Malishenko E.S., Novikov M.A., Yalova E.V., Babadjanova K.A., Bandurko K.E., Karmazanovsky G.G. Left atrial appendage exclusion using a stapler with thoracoscopic ablation of atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(1):58-71. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-1-58-71 (In Russian)

30. Kim J., Jeon K., Park S.J., Jeong D.S., Chung S., Bak M., Kim D., Kim E.K., Chang S.A., Lee S.C., Park S.W. Prognostic implication of left atrial strain in patients experiencing early recurrence of atrial fibrillation after totally thoracoscopic ablation. Ann Cardiothorac Surg. 2024;13(1):77-87. doi:10.21037/acs-2023-afm-fs-0031

31. Yu C., Li H., Zhang H., Zheng Z. Midterm results of stand-alone thoracoscopic epicardial ablation with box lesion for atrial fibrillation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021;33(3):354-361. doi:10.1093/icvts/ivab148

32. Zheng Z., Li H., Liu S., Gao G., Yu C., Lin H., Meng Y. Box lesion or bi-atrial lesion set for atrial fibrillation during thoracoscopic epicardial ablation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;34(1):1-8. doi:10.1093/icvts/ivab211

33. van Laar C., Bentala M., Weimar T., Doll N., Swaans M.J., Molhoek S.G., Hofman F.N., Kelder J., van Putte B.P. Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation: a systematic outcome analysis of a multicentre cohort. Europace. 2019;21(6):893-899. doi:10.1093/europace/euy323

34. On Y.K., Park K.M., Jeong D.S., Park P.W., Lee Y.T., Park S.J., Kim J.S. Electrophysiologic Results After Thoracoscopic Ablation for Chronic Atrial Fibrillation. Ann Thorac Surg. 2015 Nov;100(5):1595-602; discussion 1602-3. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.127

35. Hwang J.K., Jeong D.S., Gwag H.B., Park K.M., Ahn J., Carriere K., Park S.J., Kim J.S., On Y.K. Staged hybrid procedure versus radiofrequency catheter ablation in the treatment of atrial fibrillation. PLoS One. 2018;13(10):e0205431. doi:10.1371/journal.pone.0205431

36. de Asmundis C., Chierchia G.B., Mugnai G., Van Loo I., Nijs J., Czapla J., Conte G., Velagic V., Rodrigues Mañero M., Ciconte G., Ströker E., Umbrain V., Poelaert J., Brugada P., La Meir M. Midterm clinical outcomes of concomitant thoracoscopic epicardial and transcatheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation: a single-centre experience. Europace. 2017;19(1):58-65. doi:10.1093/europace/euw026

Для цитирования: *Стребкова Е.Д., Артюхина Е.А., Кадырова М., Ревишвили А.Ш. Влияние предшествующих катетерных аблаций на эффективность торакоскопического лечения фибрилляции предсердий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 87-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-87-97*

To cite: *Strebkova E.D., Artyukhina E.A., Kadirova M., Revishvili A.Sh. Influence of previous catheter ablations on the efficacy of thoracoscopic treatment of atrial fibrillation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 87-97. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-87-97*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109

ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ИНФУЗИИ КЕТАМИНА С ЦЕЛЬЮ ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В КАРДИОХИРУРГИИ

А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев, Д.Г. Балахнин, А.А. Михайлова

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

• Актуальность исследования обусловлена высокой частотой когнитивных нарушений при кардиохирургических операциях у детей. В статье описана и доказана эффективность стратегии церебропротекции с применением инфузии кетамина в субанестетических дозах, что значимо выделяет данное исследование.

Цель	Выявить эффективность инфузии кетамина в послеоперационном периоде для нейропротекции у детей при хирургической коррекции врожденных септальных пороков сердца.
Материалы и методы	В исследование вошли 68 пациентов в возрасте от 1 до 60 мес. с массой тела от 3,9 до 19,5 кг, которым выполнена коррекция дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки в условиях искусственного кровообращения. Все обследованные методом рандомизации разделены на три группы: исследуемая группа 1, пациенты которой получали инфузию кетамина с момента завершения операции и на протяжении 16 ч в дозе 0,1 мг/кг/ч; исследуемая группа 2, в которой доза кетамина составила 0,2 мг/кг/ч, и контрольная группа, пациенты которой не получали кетамин. Для анализа степени выраженности повреждения нейроваскулярной единицы применены специфические сывороточные маркеры: S-100-ß, нейронспецифическая енолаза, глиальный фибриллярный кислый белок, окклюдин и клаудин 1. Кровь для анализа концентрации маркеров набрана в трех контрольных точках: 1 – перед началом операции, 2 – сразу же после завершения искусственного кровообращения, 3 – через 16 ч после окончания операции.
Результаты	Группы были полностью сопоставимы по характеристикам до- и интраоперационного периода. Белок S-100-ß не отличался от контрольной группы среди пациентов с дозой кетамина 0,1 мг/кг/ч, но в группе с дозой 0,2 мг/кг/час наблюдались статистически значимые отличия с меньшей концентрацией. Нейронспецифическая енолаза демонстрировала меньшие концентрации в обеих исследуемых группах относительно группы контроля. Для окклюдина зафиксирована значимо меньшая концентрация только в группе с дозой кетамина 0,2 мг/кг/ч. Концентрация глиального фибриллярного кислого белка и клаудина 1 не различалась между группами.
Заключение	Показана эффективность применения инфузии кетамина в дозе 0,1 и 0,2 мг/кг/ч для церебропротекции у детей в послеоперационном периоде коррекции врожденных септальных пороков сердца. Доказано, что доза 0,2 мг/кг/час обладает более выраженным нейропротекторным эффектом.

Ключевые слова	Кетамин • Дети • Врожденные пороки сердца • Церебропротекция • Кардиохирургия • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: *23.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.09.2024;* ***принята к печати:*** *01.10.2024*

Для корреспонденции: *Артём Александрович Ивкин; ivkiaa@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Artem A. Ivkin, ivkiaa@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

USE OF POSTOPERATIVE KETAMINE INFUSION FOR CEREBRAL PROTECTION IN CHILDREN IN CARDIAC SURGERY

A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev, D.G. Balakhnin, A.A. Mikhailova

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

Highlights

• The presented study is relevant due to high incidence of cognitive impairment during cardiac surgery in children. The article describes and proves the effectiveness of a cerebral protection strategy using ketamine infusion in subanesthetic doses.

Aim	To assess the effectiveness of ketamine infusion in the postoperative period for neuroprotection in children during surgical correction of congenital septal heart defects.
Methods	The study included 68 patients aged from 1 to 60 months and weighing from 3.9 to 19.5 kg who underwent correction of atrial or ventricular septal defect with cardiopulmonary bypass. All subjects were randomized into three groups: patients in the study group-1 (SG-1) received ketamine infusion after the completion of surgery and for the next 16 hours at a dose of 0.1 mg/kg/hour; patients in study group-2 (SG-2) received ketamine at a dose of 0.2 mg/kg/hour, and patients in the control group (CG) did not receive ketamine. To analyze the severity of damage to the neurovascular unit, the following specific serum markers were used: S-100-ß, neuron-specific enolase, glial fibrillary acidic protein, occludin and claudin-1. Blood for analysis of marker concentrations was collected at 3 control points: 1 – before the start of the operation, 2 – immediately after completion of cardiopulmonary bypass, 3 – 16 hours after the operation.
Results	The groups were comparable in terms of pre- and intraoperative characteristics. S-100-ß protein in patients who received 0.1 mg/kg/hour ketamine did not differ from controls, but patients who received 0.2 mg/kg/hour ketamine showed statistically significant differences compared to the group with lower concentrations. Neurospecific enolase had lower concentrations in both study groups compared to the controls. Occludin showed a significantly lower concentration only in the group with a ketamine dose of 0.2 mg/kg/hour. Glial fibrillary acidic protein and claudin-1 concentrations did not differ between groups.
Conclusion	The study results showed the effectiveness of using ketamine infusion at a dose of 0.1 and 0.2 mg/kg/hour for cerebral protection in children in the postoperative period of correction of congenital septal heart defects. Moreover, they proved that a ketamine dose of 0.2 mg/kg/hour has a more pronounced neuroprotective effect.

Keywords	Ketamine • Children • Congenital heart defects • Cerebral protection • Cardiac surgery • Artificial circulation

Received: *23.08.2024;* ***received in revised form:*** *16.09.2024;* ***accepted:*** *01.10.2024*

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца ИК – искусственное кровообращение

Введение

Частота встречаемости послеоперационных церебральных осложнений в детской кардиохирургии остается высокой, несмотря на растущее число методик, профилактирующих такие нарушения. Так, послеоперационный делирий наблюдается, в зависимости от типа вмешательства, у 21–45% пациентов детского возраста при хирургической коррекции врожденных пороков сердца (ВПС) [1–3]. Обусловлено это многообразием факторов, деструктивных для компонентов нейроваскулярной единицы при кардиохирургической операции: эпизоды нарушения газового состава крови, колебания гемодинамики, микроэмболия, большой объем и длительность операции, действие системного воспаления, вызванное перечис-

ленными факторами и контактом крови с поверхностью контура искусственного кровообращения (ИК). У пациентов же детской группы все эти факторы потенцируются морфофункциональной незрелостью головного мозга, особенно в возрасте до 3 лет [4–6].

Таким образом, проблема защиты мозга при хирургическом лечении ВПС является актуальной. Однако, несмотря на многолетние исследования, до сих пор не предложено эффективного метода церебропротекции, который мог бы существенно повлиять на частоту развития неврологических нарушений в послеоперационном периоде. В основном новые методики основаны на уменьшении системного воспалительного ответа [7, 8]. На этом фоне интересным кажется растущее число публикаций о церебропротективных свойствах кетамина как компонента анестезии или послеоперационной фармакологической поддержки пациента. С самого начала применения кетамина в широкой практике известны его психомиметические эффекты [9], которые стали причиной того, что кетамин все реже применяется для проведения анестезии. Тем не менее во многих работах продемонстрированы его нейропротекторные свойства, но не в привычных, а в так называемых субанестетических дозах. К примеру, в одном из исследовании выявили уменьшение частоты послеоперационной ажитации при болюсном введении кетамина 0,5 мг/кг в конце операции [10]. Аналогичные данные получены в крупном метаанализе, посвященном анестезии с применением севофлюрана: частота возникновения психомоторного возбуждения после анестезии была значимо ниже среди детей, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг в конце операции [11]. Такой эффект достигается за счет уникальных механизмов действия кетамина в низких дозах.

1. Антагонизм рецепторов NMDA: кетамин действует как антагонист N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов, препятствуя чрезмерному накоплению кальция в нейронах при ишемии, что предотвращает клеточную гибель, вызванную избыточным глутаматом. Именно активация NMDA-рецепторов является источником триггерной эксайтотоксичности с деструкцией дендритов и отеком нейронов [12]. Кроме того, при активации NMDA-рецепторов наблюдается блокада нейротрофических факторов – CREB и BDNF, что приводит к ингибированию нейропластичности. Еще одним защитным механизмом выступает то, что блокада кетамином NMDA-рецепторов предотвращает их стимуляцию и нарушается еще одна патофизиологическая цепочка, состоящая из потери трансмембранного потенциала митохондрий и отключения белка, связывающего цАМФ [13].

2. Противовоспалительные эффекты: кетамин обладает противовоспалительными свойствами, которые снижают уровень провоспалительных цитокинов и уменьшают действие системного воспаления, а следовательно, и нейровоспаления в головном мозге. Существуют работы, в которых доказано лимитирующее влияние кетамина на интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа, а также продукцию аутофагических белков [14]. Встречаются и данные об ингибирующем действии кетамина на амфотерин, медиатор, ответственный за продукцию цитокинов в эндотелии [15]. Однако стоит учитывать, что немногочисленные клинические исследования не позволяют уверенно говорить о снижении степени выраженности системного воспаления при использовании кетамина. Примером таких исследований может быть работа A.T. Bhutta с соавт., в которой изучено влияние кетамина в дозе 2 мг/кг на системный воспалительный ответ у детей при коррекции ВПС и не обнаружено статистически значимых отличий по различным маркерам между группами, за исключением С-реактивного белка [16]. В то же время заслуживает внимания другое исследование, в котором при индукции анестезии пациентам вводился кетамин в дозе 0,25 мг/кг и в дальнейшем среди них наблюдался значимо более низкий уровень интерлейкина 6 по сравнению с контрольной группой [17]. Аналогичная схема введения кетамина, но уже в дозе 0,5 мг/кг в ином исследовании также показала лимитирующее воздействие на продукцию С-реактивного белка [18]. При этом необходимо отметить, что во всех перечисленных исследованиях выборка пациентов была не столь значительной, чтобы рассматривать полученные данные как убедительное доказательство клинического влияния кетамина на системный воспалительный ответ.

3. Антиапоптозное действие: ингибирование NMDA-рецепторов кетамином также способствует уменьшению апоптотической (программированной) гибели клеток. Это достигается благодаря снижению активности проапоптотических белков и усилению антиапоптотических механизмов. В основе протекторного действия лежит ингибирование NMDA-рецепторов экстрасинаптической локализации, ответственных за пропапоптотические механизмы [13].

4. Анальгезирующее действие: стимулирует пуринергические и опиоидные рецепторы, воздействует на чувствительные волокна типа А в спинном мозге, способствуя анальгетическому эффекту, что является важным фактором в послеоперационном ведении пациента [19]. Многочисленные исследования подтверждают данные механизмы действия кетамина. К примеру, однократное введение в конце операции кетамина в дозе 0,25 мг/кг статистически значимо снижало выраженность послеоперационной боли при тонзиллэктомии у детей [20]. Большое количество сообщений об анальгетическом эффекте кетамина привело к созданию метаанализа, в кото-

ром убедительно показана его безопасность и эффективность для снижения выраженности болевого синдрома у пациентов [21]. Кроме того, Американское общество анестезиологов в 2018 г. опубликовало рекомендации по послеоперационной анальгезии у пациентов с безопасными дозами – до 0,35 мг/кг при однократном введении и до 1 мг/кг/час при постоянной инфузии [22]. Однако в ряде работ, посвященных изучению анальгезии с применением кетамина, выявлена эффективность в диапазоне 0,5–0,8 мг/кг/ч и, вероятно, более высокие дозировки не требуются [23, 24].

5. Антидепрессивное действие: неочевидный, но тем не менее значимый механизм возможной нейропротекции кетамина, который связан с его способностью влиять на обратный захват норадреналина и дофамина. Существуют также данные об участии в антидепрессивных механизмах нейротрофического фактора BDNF, ингибирование которого предотвращает кетамин [25, 26].

Таким образом, прослеживается потенциал кетамина как кандидатного нейропротектора для группы педиатрических кардиохирургических пациентов, однако наблюдается дефицит исследований по данной тематике. Второй проблемой является подбор оптимальной дозы его применения. Мы поставили своей **целью** исследовать эффективность кетамина для церебропротекции и выявить дозу при его инфузии в послеоперационном периоде, которая оказывала бы наибольший эффект. Для достижения заявленной цели мы выбрали группу пациентов детского возраста с септальными ВПС для того, чтобы минимизировать влияние различных периоперационных факторов, прежде всего объема операции и исходного уровня церебральной оксигенации, на результаты исследования.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проспективное рандомизированное исследование выполнено в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово). Для участия в исследовании отбирались пациенты, запланированные на коррекцию врожденных дефектов сердца (межпредсердной или межжелудочковой перегородки) с использованием искусственного кровообращения. Критерием включения была масса тела 3,5 до 20 кг и возраст от 1 до 60 мес. Обязательным условием было наличие подписанного информированного согласия от законных представителей ребенка. Исключались пациенты при наличии следующих критериев: экстренная операция, анемия, гипотермический режим искусственного кровообращения, десатурация в периоперационном периоде, другие врожденные пороки сердца, заболевания центральной нервной системы, имплантированный электрокардиостимулятор, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или периоперационном периоде, острые инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, хирургические осложнения после операции.

Рандомизация участников проведена с использованием метода закрытых конвертов и включала три группы: исследуемую группу 1, исследуемую группу 2 и контрольную. В группе 1 пациентам проводили инфузию кетамина в дозировке 0,1 мг/кг/ч через центральный венозный катетер в течение 16 ч после поступления в отделение реанимации. В группе 2 инфузия кетамина выполнена по той же схеме, но в дозе 0,2 мг/кг/ч. В контрольной группе кетамин не применяли.

Исследование получило одобрение локального этического комитета НИИ КПССЗ (протокол № 5 от 10.04.2023).

Анестезиологическое обеспечение

Анестезиологическое обеспечение проводили по одинаковой схеме для всех исследуемых пациентов. После поступления в операционную выполняли венозную катетеризацию с установкой периферического катетера. Индукция анестезии включала пропофол в дозе 2–3 мг/кг и фентанил в дозе 5 мкг/кг внутривенно. С целью миорелаксации использовали атракурия безилат в дозе 0,5 мг/кг. Далее осуществляли интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, лучевой артерии и мочевого пузыря. Перед началом оперативного вмешательства применяли болюсное введение фентанила в объеме 5 мкг/кг. Поддерживающая анестезия включала постоянную инфузию пропофола в дозе 1 мг/кг/ч и фентанила 5 мкг/кг/ч, а также ингаляцию севофлурана 1,0 минимальной альвеолярной концентрации. Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом General Electric Datex-Ohmeda Avance по полузакрытому контуру в режиме SIMV (Synchronized intermittent mechanical ventilation) с параметрами: фракция кислорода во вдыхаемой смеси – 0,25–0,3, дыхательный объем – 6–8 мл/кг, пиковое давление вдоха – 10–15 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха – 5–8 см вод. ст., соотношение вдоха и выдоха – 1:2.

Оценка соответствия доставки и потребления кислорода тканями проводилась с помощью анализа кислотно-основного состояния крови сатурации венозной крови (SvO_2) и определения уровня лактата крови, а также по показателям церебральной оксиметрии (NIRS – near-infrared spectroscopy), кроме того, оценивались данные пульсоксиметрии (SpO_2), уровень гемоглобина и гематокрита.

При необходимости применялась инотропная поддержка в виде инфузии эпинефрина в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин.

Характеристика искусственного кровообращения

Для искусственного кровообращения использовали аппарат Maquet HL 20. В качестве оксигенатора применяли мембранные оксигенаторы Terumo Baby Fx-05, Sorin Dideco D101. Объем первичного заполнения составлял 300–350 мл. В объем первичного заполнения всем пациентам добавляли маннит, натрия бикарбонат и гепарин в расчетных дозировках. В роли коллоидного раствора 10% раствор альбумина из расчета 1 г/кг массы тела. Кристаллоидным раствором был полиионный. В качестве эритроцитсодержащего компонента донорской крови во всех случаях была использована эритроцитарная взвесь, лейкоредуцированная из расчета 15 мл/кг массы тела.

До начала ИК все пациенты получали гепарин из расчета 300 Ед на кг массы тела с обязательным последующим контролем времени активированного свертывания крови. ИК проводилось с перфузионным индексом 2,5–3,0 л/мин/м^2 в нормотермическом режиме с контролем посредством назофарингиального датчика. Кардиоплегия осуществлялась с применением охлажденного раствора кустодиола в дозировке 50 мл/кг, экспозиция – не менее 8 мин. Доставка кардиоплегического раствора в корень аорты.

Примененные маркеры

Выраженность церебрального повреждения оценена с применением специфических сывороточных маркеров: белок S100-β, нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acidic protein, GFAP), окклюдин (occludin) и кладуин 1 (claudin 1) [27–29]. Анализ крови для измерений проводили в трех контрольных точках: 1 – до начала операции, после катетеризации магистральной вены; 2 – в течение 5 мин после окончания ИК; 3 – спустя 16 ч после окончания операции. Забор крови проводился из центрального венозного катетера во внутренней яремной вене.

Статистический анализ

Обработка статистических данных производилась с использованием программного обеспечения BioStat Pro версии 5.9.8. В силу того что распределение большинства измерений не соответствовало нормальному (по критерию Шапиро – Уилка с $p < 0,05$), применены непараметрические методы статистического анализа. Результаты представлены в форме медианы (Me) и интерквартильного размаха, включающего нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. Для оценки равенства медиан между тремя группами применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для сравнения количественных данных между группами использовался критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. В случае анализа парных выборок применялся критерий Уилкоксона. Уровень значимости для признания различий статистически значимыми устанавливался на отметке $p < 0,05$. Размер выборки был рассчитан по формуле $n = (t^2 \times P \times Q)/\Delta^2$, где t — значение критерия Стьюдента для заданного уровня значимости (в данном случае 0,05), Δ — допустимая ошибка в процентах, P — процент случаев с наличием изучаемого признака, Q — процент случаев без изучаемого признака. Согласно расчетам, для достижения статистической мощности необходимо было включить 196 пациентов, поэтому данное исследование носит пилотный характер.

Результаты

Характеристика пациентов и течения интраоперационного периода

После отбора по критериям включения и исключения в исследование вошли 68 пациентов в возрасте от 1 до 60 мес. и массой тела от 3,9 до 19,5 кг (табл. 1). Группы были схожи по антропометрическим данным, типу ВПС и оперативному вмешательству, а также по лабораторным показателям: концентрации гемоглобина, билирубина, креатинина и мочевины сыворотки крови.

Таблица 1. Дооперационная характеристика пациентов
Table 1. Baseline patient characteristics

Показатель / Characteristic	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	p
Мужской пол / Male, n	9	7	8	0,7600
Женский пол / Female, n	14	15	15	
Возраст, мес. / Age, months, Me (Q1; Q3)	13,0 [8,0–21,0]	11,0 [7,8–15,3]	13,5 [11,0–24,8]	0,2707
Масса тела, кг / Body mass, kg, Me (Q1; Q3)	9,4 [8,0–12,0]	9,0 [6,4–10,8]	8,75 [7,6–10,5]	0,6882
Рост, см / Height, cm, Me (Q1; Q3)	73,0 [64,0–81,0]	72,0 [66,8–80,0]	72,5 [62,0–75,8]	0,6968
Диагноз / Diagnosis, n (%) ДМПП / ASD, n ДМЖП / VSD, n	 12 10	 14 8	 13 10	0,8939

Примечание: *уровень значимости различий показателей рассчитан с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДМПП – дефект межпредсердной перегородки.*
Note: *Table shows the level of significance of differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$; ASD – atrial septal defect; VSD – ventricular septal defect.*

В интраоперационном периоде не определено статистически значимой разницы между группами по длительности ИК и окклюзии аорты. Концентрация гемоглобина в крови на всех этапах операции не показывала разницы между группами, как и показатели доставки и потребления кислорода – сатурация венозной крови и концентрация лактата. Данные церебральной оксигенации были статистически идентичны во всех трех группах. Симпатомиметическая поддержка, при необходимости, проводилась методом инфузии эпинефрина в дозе 0,05–0,1 мкг/кг/мин, по частоте ее применения группы также не различались. Данные интраоперационного периода представлены в табл. 2.

В послеоперационном периоде не обнаружено статистически значимой разницы по длительности нахождения пациентов в отделении реанимации и искусственной вентиляции легких, как и по показателям органной дисфункции – концентрации креатинина, мочевины и билирубина (табл. 3). Показатели баланса доставки потребления кислорода – уровень гемоглобина, сатурация венозной крови и концентрация лактата – между исследуемыми группами не различались.

В табл. 3 представлена динамика концентрации сывороточных маркеров церебрального повреждения. При внутригрупповом анализе цереброспецифических маркеров выявлено наивысшее значение их концентрации во второй контрольной точке (после завершения ИК), которое статистически значимо отличалось от начального уровня. В третьей контрольной точке (через 16 ч после операции) концентрация белка S-100-ß и NSE была снижена относительно второй точки забора материала. При этом концентрация GFAP, окклюдина и клаудина в третьей контрольной точке статистически значимо не отличалась от таковой во второй.

Таблица 2. Характеристика факторов интраоперационного периода
Table 2. Characteristics of the factors of the intraoperative period

Показатель / Characteristic	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	p
Хирургический доступ / Open surgery, n Срединная стернотомия / Median sternotomy Боковой доступ / Side sternotomy, n	14 9	12 10	13 10	0,7647
Время ИК, мин / CPB duration (min), Me (Q1; Q3)	45 [35–59,75]	48 [37–55]	49 [39,5–63,5]	0,3874
Время пережатия аорты, мин / Duration of aortic clamping (min.), Me (Q1; Q3)	29 [25–33]	28 [25–37]	29,5 [23,0–43,8]	0,4726
Лабораторные показатели / Laboratory indicators				
Hb до операции, г/л / Hemoglobin level before the surgery, g/L, Me (Q1; Q3)	115 [110–122]	113 [105–116]	113 [109–118]	0,3094
Hb во время ИК, г/л / Hemoglobin level during the CPB, g/L, Me (Q1; Q3)	88 [83–89]	94 [84–98]	89 [85–96]	0,6298
Hb в конце операции, г/л / Hemoglobin level at the end of the operation, g/L	111 [104–125]	123 [106–136]	113 [102–123]	0,3891
Сатурация венозной крови во время ИК / Venous blood saturation during CPB, %, Me (Q1; Q3)	70 [65–73]	72,5 [68,75–85]	66 [62–73]	0,4900
Сатурация венозной крови в конце операции / Venous blood saturation at the end of the operation, %, Me (Q1; Q3)	76,5 [70,25–81,75]	73 [68,75–85]	75 [70–78]	0,2187
Лактат крови во время ИК, ммоль/л / Blood lactate during the CPB, mmol/L, Me (Q1; Q3)	1,45 [1,23–1,8]	1,5 [1,2–1,8]	1,45 [1,3–1,6]	0,3669
Лактат крови в конце операции, ммоль/л / Blood lactate at the end of the operation, mmol/L	1,3 [1,13–1,68]	1,3 [1,10–1,50]	1,20 [1,10–1,30]	0,6077
Показатели мониторинга / Monitoring indicators				
Показатели NIRS перед операцией / rSO_2 indicators before the operation, %, Me (Q1; Q3)	75 [72–77,75]	74 [72–79]	73 [71–79]	0,5283
Показатели NIRS во время ИК / rSO_2 indicators during the CPB, %, Me (Q1; Q3)	77,5 [72–86,5]	77 [74–85]	78,5 [76,3–79]	0,2230
Показатели NIRS в конце операции / rSO_2 indicators at the end of the operation, %, Me (Q1; Q3)	75 [71–77]	78 [71–78]	77 [74,25–77,75]	0,1227
Инотропные препараты / Inotropes				
Пациенты с применением инотропных препаратов / Number of patients with inotropic drugs, n	11	10	12	0,7681

Примечание: *уровень значимости различий показателей рассчитан с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при p < 0,05; ИК – искусственное кровообращение.*
Note: *Table shows the level of significance of differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at p < 0.05; CPB – cardiopulmonary bypass.*

Межгрупповой анализ показал отсутствие статистически значимых различий в концентрации всех маркеров в первой и второй контрольной точках. Однако в третьей точке исследования определены значимо более высокие значения концентрации NSE (p = 0,0019) и окклюдина (p = 0,0156) среди пациентов контрольной группы. Нельзя не отметить тенденцию статистически значимой разницы между группами для белка S-100-ß (p = 0,0519) и клаудина 1 (p = 0,0670). Концентрация маркера GFAP в сыворотке крови в третьей контрольной точке между группами не различалась.

Обсуждение

Представленные ранее данные литературы показали возможность применения кетамина с целью церебропротекции в периоперационном периоде у детей. Однако наблюдается дефицит исследований, посвященных применению кетамина в детской кардиохирургии. Дискутабельными также остаются

Таблица 3. Динамика концентрации сывороточных маркеров церебрального повреждения
Table 3. Dynamics of concentrations of serum markers of brain damage

Маркер / Marker	Контрольная точка / Control point	Группа контроля / Control group, n = 23	Группа исследования 1 / Study group 1, n = 22	Группа исследования 2 / Study group 2, n = 23	p
S-100-ß, нг/мл) / S-100-ß, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	270,40 [166,2–574,1]	294,20 [197,7–499,4]	221,0 [198,0–289,7]	0,8182
	После завершения ИК / At the end of the CPB	871,70 [647,2–1420,8]	980,70 [677,1–1399,0]	764,80 [634,5–876,25]	0,6031
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	574,40 [419,13–908,35]	345,0 [201,0–694,5]	298,0 [238,8–449,70]	$p_{1,2}$ = 0,0519, p_{1-3} = 0,0031*, $p_{2,3}$ = 0,1821
NSE, нг/мл / NSE, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	11,40 [8,92–12,28]	9,13 [7,73–9,9]	10,94 [8,35–12,62]	0,0883
	После завершения ИК / At the end of the CPB	25,93 [23,14–31,5]	24,68 [21,58–29,1]	27,31 [22,44–32,58]	0,6827
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	21,37 [17,78–28,7]	16,52 [11,61–18,8]	9,49 [5,68–19,69]	$p_{1,2}$ = 0,0019*, p_{1-3} = 0,0029*, $p_{2,3}$ = 0,0748
GFAP, нг/мл / GFAP, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	10,60 [9,78–11,30]	10,69 [9,33–12,53]	9,90 [9,70–10,3860]	0,3341
	После завершения ИК / At the end of the CPB	11,87 [11,23–12,76]	12,06 [11,61–12,36]	11,68 [11,13–12,00]	0,4869
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	11,57 [10,72–12,57]	12,26 [11,16–12,94]	10,20 [7,20–12,27]	$p_{1,2}$ = 0,2635, p_{1-3} = 0,3838, $p_{2,3}$ = 0,036
Occludin, нг/мл / Occludin, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	1,82 [1,45–2,26]	1,49 [0,99–2,95]	1,48 [1,37–1,82]	0,2697
	После завершения ИК / At the end of the CPB	2,81 [1,80–3,9]	2,71 [1,73–3,72]	2,7 [2,01–4,20]	0,8668
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	2,63 [0,92–3,57]	1,45 [1,22–2,34]	1,70 [1,42–1,90]	$p_{1,2}$ = 0,1057, p_{1-3} = 0,0309, $p_{2,3}$ = 0,2825
Claudin 1, нг/мл / Claudin 1, ng/mL, Me (Q1; Q3)	До начала операции / Before the operation	5,73 [3,70–9,48]	4,1 [3,58–4,95]	4,73 [4,15–6,71]	0,3014
	После завершения ИК / At the end of the CPB	6,41 [4,19–12,68]	5,73 [2,50–7,93]	6,73 [5,94–9,16]	0,2557
	Через 16 ч после операции / In 16 hours after the surgery	4,26 [3,44–4,73]	4,07 [3,46–5,67]	3,99 [3,40–4,21]	$p_{1,2}$ = 0,4806, p_{1-3} = 0,2287, $p_{2,3}$ = 0,3055

Примечание: *для первой и второй контрольных точек указан уровень значимости различий показателей, рассчитанный с помощью критерия Краскела – Уоллиса, статистически значимыми считали различия при p < 0,05; в третьей контрольной точке применен критерий Манна – Уитни для попарного сравнения групп между собой с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, поэтому статистически значимыми считали различия при p < 0,017. $p_{1,2}$ – сравнение контрольной группы и исследуемой группы 1, p_{1-3} – сравнение контрольной группы и исследуемой группы 2, $p_{2,3}$ – сравнение исследуемых групп 1 и 2; ИК – искусственное кровообращение;.*

Note: *The table for 1st and 2nd control points indicates the level of significance of the differences in indicators, calculated using the Kruskal–Wallis test. Differences were considered statistically significant at p<0.05. At the 3rd control point, the Man–Whitney test was used for pairwise comparison of groups between each other and with a Bonferroni test is a multiple-comparison corrections, therefore differences were considered statistically significant at p < 0.017. $p_{1,2}$ – comparison between the control group and study group 1. p_{1-3} – comparison between the control group and study group 2. $p_{2,3}$ – comparison between study group 1 and study group 2; CPB – cardiopulmonary bypass.*

вопросы выбора оптимальной дозы и момента введения кетамина при таких операциях. Полученные нами данные свидетельствуют о начале решения этой проблемы.

Несомненным достоинством представленного нами исследования можно считать строгие критерия включения и исключения, что позволило создать максимально возможную однородную выборку и предотвратить ошибки в исследовании. Таким образом, с учетом этого, а также большого количества проанализированных факторов предоперационного периода можно говорить об изначальной сопоставимости всех трех групп. Течение оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения между группами также не различалось. Как не отмечено и разницы по всем факторам, которые могли бы повлиять на выраженность церебрального повреждения, в первую очередь по показателям доставки и потребления кислорода (уровень лактата крови, сатурация венозной крови и церебральная оксиметрия). Все перечисленное подтверждается и анализом концентрации цереброспецифических маркеров в сыворотке крови: статистически значимых отличий в первой и второй контрольных точках, то есть до начала операции и сразу же после завершения ИК, не найдено.

Применение набора из 5 цереброспецифических маркеров стало несомненным достоинством исследования и минимизировало возможные ошибки преаналитического этапа, а также главного ограничения нашего исследования – малой выборки пациентов. Все использованные маркеры имеют высокий уровень доказательности в качестве индикаторов повреждения нейроваскулярной единицы, согласно многочисленным исследованиям. Однако стоит учитывать, что все они определялись в образцах сыворотки, набранных только в трех контрольных точках, что обусловлено стремлением минимизировать возможную анемизацию пациентов. И это налагает ограничение на исследование, потому что все маркеры имеют различный динамический профиль и пики максимальной концентрации от точки наибольшего повреждения нейроваскулярной единицы – факта искусственного кровообращения. Так, белок S-100-ß имеет короткий период времени до полураспада – около 2 ч, а его максимальная концентрация должна определяться к концу ИК [30]. Такую динамику белка S-100-ß мы и наблюдали в нашем исследовании. Анализируя данные литературы, можно утверждать, что другой маркер, NSE, имеет два пика сывороточной концентрации – в конце ИК и через 6 ч после его завершения [31]. Мы получили его максимальную концентрацию во второй контрольной точке, что соответствует данным других публикаций, однако нам не удалось выявить наличие второго пика его концентрации ввиду большого временного разрыва между второй и третьей контрольными точками. Встречаются также данные о третьем повышении сывороточной концентрации NSE через 48 ч после воздействия на головной мозг повреждающего фактора, что нам не удалось проверить по причине времени забора крови для нашей последней контрольной точки – 16 ч. [32]. Для маркера GFAP нам удалось зафиксировать два пика его концентрации – сразу же после завершения ИК и через 16 ч после операции, без статистически значимой разницы между ними. Данные литературы, однако, показывают иную динамику для GFAP в виде пика сывороточной концентрации маркера через 24 ч, по данным одного исследования [33], или 72 ч, исходя из результатов другого исследования [34]. При этом данных, представленных в доступной литературе, посвященной маркерам окклюдину и клаудину, недостаточно для сравнения с полученными нами результатами.

Новизна настоящего исследования заключается в том, что кетамин применялся именно с целью церебропротекции. Существует ряд работ с выборкой пациентов детского возраста, в которых доказаны анальгетический и седативный эффекты кетамина. Однако заметно меньшее число исследований посвящено нейропротекторным эффектам кетамина, более того, мы не смогли найти информацию о работах, где церебропротективные свойства кетамина были бы доказаны с применением каких-либо маркеров повреждения нейроваскулярной единицы. В связи с этим предлагаемые нами результаты имеют научную ценность. В отношении дозы, используемой при инфузии кетамин, по всей вероятности, необходимы дальнейшие исследования. В предыдущем исследовании наш коллектив авторов выявил безопасность применения инфузии кетамина в послеоперационном периоде у детей с такими же критериями включения в дозе 0,1 мг/кг/ч на протяжении 16 ч. Тем не менее протекторный эффект такой дозы был явно недостаточным, так как из всех примененных тогда маркеров только концентрация NSE была значимо ниже в группе исследуемых с использованием кетамина. В нынешнем исследовании доза была увеличена до 0,2 мг/кг/ч, что теоретически должно было привести к более выраженной нейропротекции (что и произошло). При увеличении дозы наблюдается статистически значимо более низкий уровень уже двух маркеров повреждения головного мозга – белка S-100-ß и NSE. Учитывая, что все три группы были сопоставимы по начальным параметрам и концентрации маркеров на этапе после завершения ИК, можно предположить, что доза 0,2 мг/кг/ч оказывает более выраженный протекторный эффект.

Главным ограничением исследования стала малая выборка пациентов, что пока не позволяет с уверенностью сообщать о доказанной эффективности кетамина и оптимальной его дозе. Данное

исследование является пилотным с планами дальнейшего включения большего числа пациентов и увеличением количества исследуемых групп для анализа эффективности других доз кетамина. Кроме того, выборка включает широкий диапазон возраста пациентов, что также может несколько искажать картину церебрального повреждения исследуемых, учитывая то, что дети первых трех лет жизни менее устойчивы к патологическим для головного мозга факторам.

Стоит отметить и еще одно ограничение, касающееся сравнения наших данных с результатами зарубежных исследований. В РФ разрешен к применению только рацемический кетамин, то есть смесь из S- и R-изомеров кетамина. В то же время в иностранной литературе в основном встречаются исследования, проведенные с применением S-кетамина. Это важно по той причине, что аффинность S-кетамина к NMDA-рецепторам выше, чем у R-кетамина. Этим обусловлена более высокая седативная и нейропротекторная активность S-кетамина при меньшем количестве психомиметических эффектов, которые могли бы значимо повлиять на конечные результаты исследования.

Заключение

Показана эффективность применения инфузии кетамина в дозе 0,1 и 0,2 мг/кг/ч для церебропротекции у детей в послеоперационном периоде коррекции врожденных септальных пороков сердца. Кроме того, доказано, что доза 0,2 мг/кг/ч обладает более выраженным нейропротекторным эффектом. Однако необходимы дальнейшие исследования с увеличением выборки пациентов для более точного определения оптимальной дозы инфузии кетамина.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.Г. Балахнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01029, https://rscf.ru/project/23-75-01029/

Информация об авторах

Ивкин Артем Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Author Information Form

Ivkin Artyom A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science and Clinical Work, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Balakhnin Dmitry G., Anesthesiologist–resuscitator at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chakraborty A., Ramakrishnan K., Buyukgoz C., Tadphale S., Allen J., Absi M., Briceno-Medina M., Boston U., Knott-Craig C.J. Incidence of Acute Neurological Events in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery Using a High-Hematocrit/ High-Flow Bypass Strategy. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2023;14(3):375-379. doi: 10.1177/21501351221143950

2. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodóvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muñoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024.

3. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепокина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(2):62-68. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68.

4. Lin N., Lv M., Li S., Xiang Y., Li J., Xu H. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. Intensive Crit Care Nurs. 2024;83:103717. doi: 10.1016/j.iccn.2024.103717.

5. Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. Anesthesia and Analgesia. 2006. 103: 21-37. doi: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79

6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. Paediatric Anaesthesia. 2015; 25 (1): 65-72. doi: 10.1111/pan.12548

7. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124.

8. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г., Чермных И. И. Интраоперационная трансфузия как фактор риска церебрального повреждения после кардиохирургических вмешательств у детей: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114

9. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures.Pak J Med Sci. 2021;37(2):483-488. doi: 10.12669/pjms.37.2.2787.

10. Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. Saudi J Anaesth. 2013. 7 (4): 392-398. doi: 10.4103/1658-354X.121047.

11. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larsson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12(9):CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

12. Léveillé F., Gaamouch F.E., Gouix E., Lecocq M., Lobner D., Nicole O., Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. FASEB J. 2008; 22(12): 4258-71. doi: 10.1096/fj.08-107268

13. Новицкая-Усенко Л.В., Муслин В.П., Криштафор А.А. Два противоположных эффекта NMDA-рецепторов с точки зрения расширения диапазона фармакологической нейропротекции при острой ишемии головного мозга. Медицина неотложных состояний. 2016;1(72): 24-29.

14. Wang C.Q., Ye Y., Chen F., Han W.C., Sun J.M., Lu X., Guo R., Cao K., Zheng M.J., Liao L.C. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. Neuroscience. 2017. 20;343:30-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.

15. Xu D., Sun X., Zhang Y., Cao L. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. Adv Clin Exp Med. 2020;29(7):813-817. doi: 10.17219/acem/121936

16. Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C., James L.P., Wardbegnoche W.L., Lindquist D.M., Glasier C.M., Tuzcu V., Prodhan P., Dyamenahalli U., Imamura M., Jaquiss R.D., Anand K.J. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(3):328-37. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9

17. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G..M, Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 1998;87(2):266-71. doi: 10.1097/00000539-199808000-00006.

18. Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z., Gandhi S.D., Byrne A.J., Hudetz A.G., Warltier D.C., Pagel P.S. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23(5):651-7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.

19. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15(5): 27. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.

20. Eghbal M.H., Taregh S., Amin A., Sahmeddini M.A. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. Middle East J Anaesthesiol. 2013;22(2):155-60. PMID: 24180163..

21. Boric K., Dosenovic S., Jelicic Kadic A., Batinic M., Cavar M., Urlic M., Markovina N., Puljak L. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. Paediatr Anaesth. 2017;27(9):893-904. doi: 10.1111/pan.13203

22. Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of

Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808

23. Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: sys- tematic review. Am J Emerg Med. 2022; 61:143–151. doi: 10.1016/j. ajem.2022.08.004

24. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M.C., Pece F., Daverio M., Amigoni A. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(1):73-80. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73

25. Zanos P., Moaddel R., Morris P.J., Riggs L.M., Highland J.N., Georgiou P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., Thomas C.J., Zarate C.A.Jr., Gould T.D. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Pharmacol Rev. 2018;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.

26. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev. 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108

27. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024

28. Smok B., Domagalski K., Bowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. Mediators Inflamm. 2020;2020:8201585. doi:10.1155/2020/8201585

29. Rothoerl R.D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum lev- els after controlled cortical impact injury in the rat. Acta Neurochirurgica. 2001;142(2):199-203. doi:10.1007/s007010050024

30. Beer C., Blacker D., Bynevelt M., Hankey G.J., Puddey I.B. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. J Neuroinflammation. 2010; 29;7:71. doi: 10.1186/1742-2094-7-71

31. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. J Physiol Pharmacol. 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04

32. Trakas E., Domnina Y., Panigrahy A., Baust T., Callahan P.M., Morell V.O., Munoz R., Bell M.J., Sanchez-de-Toledo J. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2017;72:56-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.011.

33. Barbu M., Jónsson K., Zetterberg H., Blennow K., Kolsrud O., Ricksten S.E., Dellgren G., Björk K., Jeppsson A. Serum biomarkers of brain injury after uncomplicated cardiac surgery: Secondary analysis from a randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2022;66(4):447-453. doi: 10.1111/aas.14033

34. DiMeglio M., Furey W., Hajj J., Lindekens J., Patel S., Acker M., Bavaria J., Szeto W.Y., Atluri P., Haber M., Diaz-Arrastia R., Laudanski K. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. Sci Rep. 2019;9(1):7177. doi: 10.1038/s41598-019-42351-2

REFERENCES

1. Chakraborty A., Ramakrishnan K., Buyukgoz C., Tadphale S., Allen J., Absi M., Briceno-Medina M., Boston U., Knott-Craig C.J. Incidence of Acute Neurological Events in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery Using a High-Hematocrit/ High-Flow Bypass Strategy. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2023;14(3):375-379. doi: 10.1177/21501351221143950

2. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodóvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muñoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024.

3. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Tsepokina –P.V., Shukevich D.L. Postoperative delirium in children in undergoing treatment of congenital septal heart defects. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2021; 18 (2): 62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68. (In Russian)

4. Lin N., Lv M., Li S., Xiang Y., Li J., Xu H. A nomogram for predicting postoperative delirium in pediatric patients following cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. Intensive Crit Care Nurs. 2024;83:103717. doi: 10.1016/j.iccn.2024.103717.

5. Hogue C.W.Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidencebased appraisal of current practices. Anesthesia and Analgesia. 2006. 103: 21-37. doi: 10.1213/01.ane.0000220035.82989.79

6. Hansen T.G. Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. Paediatric Anaesthesia. 2015; 25 (1): 65-72. doi: 10.1111/pan.12548

7. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124 (In Russian)

8. Ivkin A. A., Grigoryev E. V., Balakhnin D. G., Chermnykh I. I. Intraoperative transfusion is a risk factor for cerebral injury after cardiac surgery in children: a prospective observational study. Annals of Critical Care. 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114 (In Russian)

9. Saylan S., Akbulut U.E. A comparison of ketamine-midazolam combination and propofol-fentanyl combination on procedure comfort and recovery process in pediatric colonoscopy procedures.Pak J Med Sci. 2021;37(2):483-488. doi: 10.12669/pjms.37.2.2787.

10. Abdelhalim A.A., Alarfaj A.M. The effect of ketamine versus fentanyl on the incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. Saudi J Anaesth. 2013. 7 (4): 392-398. doi: 10.4103/1658-354X.121047.

11. Costi D., Cyna A.M., Ahmed S., Stephens K., Strickland P., Ellwood J., Larsson J.N., Chooi C., Burgoyne L.L., Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;12(9):CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2

12. Léveillé F., Gaamouch F.E., Gouix E., Lecocq M., Lobner D., Nicole O., Buisson A. Neuronal viability is controlled by a functional relation between synaptic and extrasynaptic NMDA receptors. FASEB J. 2008; 22(12): 4258-71. doi: 10.1096/fj.08-107268

13. Novytska-Usenko L.V., Muslin V.P., Kryshtafor A.A. Two opposite effects of nmda-receptors in terms of increased range of pharmacological neuroprotection in acute cerebral ischemia. 2016;1(72): 24-29. (In Russian)

14. Wang C.Q., Ye Y., Chen F., Han W.C., Sun J.M., Lu X., Guo R., Cao K., Zheng M.J., Liao L.C. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. Neuroscience. 2017. 20;343:30-38. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.029.

15. Xu D., Sun X., Zhang Y., Cao L. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway. Adv Clin Exp Med. 2020;29(7):813-817. doi: 10.17219/acem/121936

16. Bhutta A.T., Schmitz M.L., Swearingen C., James L.P., Wardbegnoche W.L., Lindquist D.M., Glasier C.M., Tuzcu V., Prodhan P., Dyamenahalli U., Imamura M., Jaquiss R.D., Anand K.J. Ketamine as a neuroprotective and anti-inflammatory agent in children undergoing surgery on cardiopulmonary bypass: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(3):328-37. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822f18f9

17. Roytblat L., Talmor D., Rachinsky M., Greemberg L., Pekar A., Appelbaum A., Gurman G..M, Shapira Y., Duvdenani A. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. Anesth Analg. 1998;87(2):266-71. doi: 10.1097/00000539-199808000-00006.

18. Hudetz J.A., Patterson K.M., Iqbal Z., Gandhi S.D., Byrne A.J., Hudetz A.G., Warltier D.C., Pagel P.S. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23(5):651-7. doi: 10.1053/j.jvca.2008.12.021.

19. Guerriero R.M., Giza C.C., Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15(5): 27. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.

20. Eghbal M.H., Taregh S., Amin A., Sahmeddini M.A. Ketamine improves postoperative pain and emergence agitation following adenotonsillectomy in children. A randomized clinical trial. Middle East J Anaesthesiol. 2013;22(2):155-60. PMID: 24180163..

21. Boric K., Dosenovic S., Jelicic Kadic A., Batinic M., Cavar M., Urlic M., Markovina N., Puljak L. Interventions for postoperative pain in children: An overview of systematic reviews. Paediatr Anaesth. 2017;27(9):893-904. doi: 10.1111/pan.13203

22. Cohen S.P., Bhatia A., Buvanendran A., Schwenk E.S., Wasan A.D., Hurley R.W., Viscusi E.R., Narouze S., Davis F.N., Ritchie E.C., Lubenow T.R., Hooten W.M. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(5):521-546. doi: 10.1097/AAP.0000000000000808

23. Alanazi E. The effectiveness of ketamine compared to opioid analgesics for management of acute pain in children in the emergency department: sys- tematic review. Am J Emerg Med. 2022; 61:143–151. doi: 10.1016/j. ajem.2022.08.004

24. Sperotto F., Giaretta I., Mondardini M.C., Pece F., Daverio M., Amigoni A. Ketamine Prolonged Infusions in the Pediatric Intensive Care Unit: a Tertiary-Care Single-Center Analysis. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021;26(1):73-80. doi: 10.5863/1551-6776-26.1.73

25. Zanos P., Moaddel R., Morris P.J., Riggs L.M., Highland J.N., Georgiou P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., Thomas C.J., Zarate C.A.Jr., Gould T.D. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. Pharmacol Rev. 2018;70(3):621-660. doi: 10.1124/pr.117.015198.

26. Autry A.E., Monteggia L.M. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev. 2012;64(2):238-58. doi: 10.1124/pr.111.005108

27. Kuhn J.E., Pareja Zabala M.C., Chavez M.M., Almodvar M., Mulinari L.A., Sainathan S., de Rivero Vaccari J.P., Wang K.K., Muoz Pareja J.C. Utility of Brain Injury Biomarkers in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2023;148:44-53. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.024

28. Smok B., Domagalski K., Bowska M. Diagnostic and Prognostic Value of IL-6 and sTREM-1 in SIRS and Sepsis in Children. Mediators Inflamm. 2020;2020:8201585. doi:10.1155/2020/8201585

29. Rothoerl R.D., Brawanski A., Woertgen C. S100B protein serum lev- els after controlled cortical impact injury in the rat. Acta Neurochirurgica. 2001;142(2):199-203. doi:10.1007/s007010050024

30. Beer C., Blacker D., Bynevelt M., Hankey G.J., Puddey I.B. Systemic markers of inflammation are independently associated with S100B concentration: results of an observational study in subjects with acute ischaemic stroke. J Neuroinflammation. 2010; 29;7:71. doi: 10.1186/1742-2094-7-71

31. Lasek-Bal A., Jedrzejowska-Szypulka H., Student S., Warsz-Wianecka A., Zareba K., Puz P., Bal W., Pawletko K., Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. J Physiol Pharmacol. 2019;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04

32. Trakas E., Domnina Y., Panigrahy A., Baust T., Callahan P.M., Morell V.O., Munoz R., Bell M.J., Sanchez-de-Toledo J. Serum Neuronal Biomarkers in Neonates With Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. Pediatr Neurol. 2017;72:56-61. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.04.011.

33. Barbu M., Jónsson K., Zetterberg H., Blennow K., Kolsrud O., Ricksten S.E., Dellgren G., Björk K., Jeppsson A. Serum biomarkers of brain injury after uncomplicated cardiac surgery: Secondary analysis from a randomized trial. Acta Anaesthesiol Scand. 2022;66(4):447-453. doi: 10.1111/aas.14033

34. DiMeglio M., Furey W., Hajj J., Lindekens J., Patel S., Acker M., Bavaria J., Szeto W.Y., Atluri P., Haber M., Diaz-Arrastia R., Laudanski K. Observational study of long-term persistent elevation of neurodegeneration markers after cardiac surgery. Sci Rep. 2019;9(1):7177. doi: 10.1038/s41598-019-42351-2

Для цитирования: *Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Балахнин Д.Г., Михайлова А.А. Применение послеоперационной инфузии кетамина с целью церебропротекции у детей в кардиохирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 98-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109*

To cite: *Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Balakhnin D.G., Mikhailova A.A. Use of postoperative ketamine infusion for cerebral protection in children in cardiac surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 98-109. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-98-109*

УДК 615.461-77:577.1:615.33
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МЕМБРАН, СОДЕРЖАЩИХ ТИГЕЦИКЛИН, В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Н.А. Ефремова

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

• Полостные операции осложняются инфекционным процессом, развитие которого существенно отягощает основное заболевание, удлиняет время пребывания пациента в стационаре, увеличивает стоимость лечения, служит причиной летальных исходов и негативно сказывается на сроках восстановления трудоспособности оперированных больных. С целью профилактики инфекции перспективно применять биодеградируемые мембраны, обладающие собственной антибактериальной активностью.

Цель	Изучить антибактериальную активность биодеградируемых мембран, содержащих тигециклин, при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.
Материалы и методы	Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и полилактид-со-гликолид (85:15). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропаноле. Для придания антибактериальных свойств в состав мембран добавляли тигециклин и оценивали оптимальную концентрацию антибиотика. Мембраны изготавливали методом электроспиннинга. На животной модели (крысы) оценивали антибактериальную эффективность мембран при имплантации в рану, инфицированную *Staphylococcus aureus*.
Результаты	Максимальный антибактериальный эффект оказывали мембраны, содержащие тигециклин в концентрации 0,5 мг/мл раствора. При имплантации в инфицированную рану лабораторным животным мембраны с тигециклином эффективно подавляли инфекционный процесс. К 14-м сут наблюдения отмечено полное заживление раны, гистологически подтверждено отсутствие воспалительной реакции и активного инфекционного процесса.
Заключение	Биодеградируемые полимерные мембраны, содержащие тигециклин в качестве антибактериального компонента, эффективно подавляют инфекционный процесс в эксперименте на животных.

Ключевые слова Противоспаечные мембраны • Биодеградируемые полимеры • Электроспиннинг • Антибактериальная эффективность • Тигециклин

Поступила в редакцию: *03.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *02.08.2024;* ***принята к печати:*** *18.09.2024*

ANTIBACTERIAL EFFECTIVENESS OF BIODEGRADABLE MEMBRANES CONTAINING TIGECYCLINE IN AN *IN VIVO* EXPERIMENT

Yu.A. Kudryavtseva, A.Y. Kanonykina, N.A. Ephremova

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

Highlights

• Abdominal surgeries are complicated by an infectious process, the development of which significantly aggravates the underlying disease, lengthens the patient's stay in the hospital, increases the cost of treatment, causes deaths and negatively affects the recovery time of operated patients. In order to prevent the formation of adhesions and the development of infection, it is promising to use anti-adhesion membranes that have their own antibacterial activity.

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Кудрявцева, kudrua@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Yulia A. Kudryavtseva, kudrua@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To study the antibacterial activity of biodegradable membranes containing tigecycline upon implantation into an infected wound in a laboratory animal model.
Methods	We used the following composition of biodegradable polymers for the manufacture of membranes: copolymer polylactide-co-glycolide (50:50) Mm 20-30 KDa and polylactide-co-glycolide (85:15). We dissolved the polymers were in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, and to impart antibacterial properties to the membrane, we added the antibiotic tigecycline to the membrane composition, and assessed the optimal concentration of the antibiotic. We prepared the membranes using electrospinning. To evaluate the antibacterial effectiveness of membranes when implanted into a wound infected with Staphylococcus aureus we used an animal model (rat).
Results	The prepared membranes containing tigecycline at a concentration of 0.5 mg/mL solution exerted maximum antibacterial effect. When implanted into an infected wound in laboratory animals, membranes containing tigecycline effectively suppressed the infectious process. By the 14th day of follow-up, we noted a complete healing of the wound, the absence of an inflammatory reaction, moreover we histologically confirmed an active infectious process.
Conclusion	Biodegradable polymer membranes containing tigecycline as an antibacterial component effectively suppress the infectious process in an animal experiment.
Keywords	Anti-adhesion membranes • Biodegradable polymers • Electrospinning • Antibacterial efficiency • Tigecycline

Received: *03.07.2024;* ***received in revised form:*** *02.08.2024;* ***accepted:*** *18.09.2024*

Введение

Несмотря на активный рост количества миниинвазивных вмешательств, «открытая» операция на органах брюшной и грудной полости остается тактикой выбора у большого количества пациентов – ежегодно до 310 млн больных во всем мире подвергаются оперативным вмешательствам [1]. Риск послеоперационных осложнений остается высокий как в экстренной хирургии, так при проведении плановых операций. Образование спаек после внутриполостных операций является одним из грозных и наиболее часто встречаемых осложнений независимо от зоны вмешательства [2–6]. До 95% пациентов, перенесших оперативное вмешательство на органах брюшной полости, подвержены образованию спаек [5, 7], которые приводят к стойкому болевому синдрому и кишечной непроходимости. Для кардиохирургических больных спайкообразование увеличивает время операции и риск повреждения основных структур сердца при повторных операциях, при этом летальность может достигать 25% [8, 9].

Наряду с образованием спаек полостные операции нередко сопровождаются инфекционным процессом, развитие которого существенно отягощает основное заболевание, удлиняет время пребывания пациента в стационаре, увеличивает стоимость и сроки восстановления трудоспособности оперированных больных, а также могут быть причиной летальных исходов [5, 10–13].

Инфицирование зоны хирургического вмешательства при проведении операций на «открытом» сердце может приводить к развитию медиастинита, который осложняет течение от 4 до 25% операций на сердце [12, 14]. Развитие данного грозного осложнения может быть обусловлено отсутствием механического барьера между престернальными тканями и средостением, вследствие чего вероятно проникновение кожных и подкожных инфекций, особенно при нестабильности грудины. Для абдоминальной хирургии гнойно-воспалительные осложнения представляют серьезную проблему и составляют до 67% всех операций [15–17].

Для профилактики послеоперационных осложнений, в частности для предупреждения образования спаек, необходимо использовать противоспаечный материал в ходе хирургической операции с целью разобщения раневых поверхностей [8, 18–20]. При этом, несмотря на многообразие противоспаечных продуктов на рынке, противоспаечные средства, обладающие собственной антибактериальной активностью, отсутствуют. В настоящее время активно разрабатываются различные противоспаечные средства, в том числе на основе биодеградируемых полимеров с включением лекарственных препаратов [21–23]. Биодеградируемые мембраны, содержащие антибиотик, могут предупреждать развитие воспалительного и инфекционного процессов.

Нами разработаны противоспаечные мембраны,

изготовленные из биодеградируемых полимеров методом электроспиннинга и содержащие антибиотик широкого спектра действия – тигециклин. Предварительные исследования *in vitro* продемонстрировали перспективность данной разработки: процесс электроспиннинга незначительно снижает активность антибиотика, которая сохраняется после этапа стерилизации и в процессе хранения в срок до двух лет [24]. Далее мы провели исследования *in vivo* с целью изучения антибактериальной активности мембран при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.

Цель настоящего исследования – изучить антибактериальную активность биодеградируемых мембран, содержащих тигециклин, при имплантации в инфицированную рану на модели лабораторных животных.

Материалы и методы

Изготовление биодеградируемых противоспаечных мембран методом электроспиннинга

Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа («Новохим», Россия) и полилактид-со-гликолид (85:15) (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропаноле (ГФИП, Sigma, США). Готовили исходные растворы: 20% раствор полилактид-со-гликолид (50:50) и 5% раствор полилактид-со-гликолид (85:15), после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. После полного смешивания растворов полимеров добавляли антибиотик тигециклин-КФ (ПАО «Красфарма», Россия) для придания мембране антибактериальных свойств. Для этого тигециклин разводили в физрастворе и добавляли в раствор полимера. Для определения оптимальной дозы антибиотика выбраны три дозировки – 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл полимерного раствора.

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 0,5 мл/ч. В качестве принимающего коллектора использовали поверхность металлического вращающегося со скоростью 200 об./мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера на металлический штифт – 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/с. Диаметр иглы составил 22G. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Время формирования мембраны – 2 ч. Толщина – 180–200 мкм.

Выбор оптимальной концентрации тигециклина в составе противоспаечных мембран

Для оценки антибактериальной активности противоспаечных мембран, содержащих тигециклин, использовали стандартизованную методику определения чувствительности микроорганизмов на основе дисков. В качестве микробиологической нагрузки применяли лабораторный штамм *Staphylococcus aureus*, как наиболее часто вызывающий инфицирование послеоперационных ран [25]. В условиях бактериологической лаборатории был приготовлен Агар Мюллера – Хинтона и разлит в стеклянные чашки Петри. Для приготовления инокулята использовали метод прямого суспендирования колоний в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда. В чашки с агаром при комнатной температуре вносили бактериальную суспензию и равномерно разносили по всей площади чашки Петри. После этого на поверхность с бактериями размещали образцы контрольной и опытных групп. Опытный образец представлял из себя фрагмент изготовленной мембраны, содержащей тигециклин, в виде круга (диска) диаметром 1 см, с различным содержанием антибиотика. В качестве контроля использовали диски из стерильной фильтровальной бумаги аналогичного размера, которые пропитывали свежеприготовленным раствором тигециклина (10 мкл) в концентрации 0,5 мг/мл. Далее все исследуемые чашки Петри с образцами размещали на 24 ч в термостате при 37 °С. По истечении времени инкубации оценивали зоны лизиса бактерий.

Изучение бактериальной активности экспериментальных мембран в модели инфицированной раны на мелких лабораторных животных (крысы)

Эксперименты с участием лабораторных животных (крысы) проведены в соответствии с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и одобрены комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC) (выписка № 8 из протокола 23-9/1 от 06.09.2023) ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Протокол моделирования гнойной раны на крысах стока Wistar. Наркотизацию животных проводили путем внутримышечного введения золетила 100 (0,5 мл/кг) и ксилазина (0,15 мл/голов). Выбривали на холке область ~ 3 х 4 см, операционное поле обрабатывали спиртовыми салфетками. Подкожно и внутрикожно в область раны вводили раствор лидокаина 0,5% (до 1 мл/голов) с целью анестезии зоны оперативного вмешательства.

На холке скальпелем наносили линейную кожную рану длиной 1,0–1,5 см путем послойного рассечения на требуемую глубину: кожи, подкож-

но-жировой клетчатки, поверхностной фасции мышц и мышечной ткани. Далее взвесь культуры *Staphylococcus aureus* в концентрации 0^5–10^{12} КОЕ/мл вводили в рану (внутримышечно + орошение, 1 мл/гол). Ушивание раны проводили прерывистым швом, материал – лавсан 3/0 («Линтекс», Россия).

Для проведения эксперимента были подготовлены образцы мембран круглой формы диаметром 1 см. Все образцы были подвергнуты стерилизации радиационным методом.

Через 7 дней после моделирования гнойной раны производили имплантацию исследуемых матриксов. Животные были разделены на группы (по 6 особей в каждой) методом случайной выборки: первая группа – контроль, имплантация мембран, не содержащих тигециклин, срок наблюдения 7 сут; три опытные группы – имплантация мембран с тигециклином, срок наблюдения 3, 7 и 14 сут.

Наркотизацию животных проводили путем внутримышечного введения золетила 100 (0,5 мл/кг) и ксилазина (0,15 мл/голов). На холке выбривали излишки шерсти в области прошлого вмешательства, операционное поле обрабатывали спиртовыми салфетками. Подкожно и внутрикожно в область раны также вводили раствор лидокаина 0,5% (до 1 мл/голов) с целью анестезии зоны оперативного вмешательства. Снимали швы, ткани разводили тупым методом, механическое очищение раны не проводили. В ране у всех животных визуализировалось гнойное содержимое. Образец мембраны помещали в просвет раны медиально, после чего края раны сводили и ушивали прерывистым швом, материал – лавсан 3/0 («Линтекс», Россия).

Через 3, 7 и 14 сут животных выводили из эксперимента путем передозировки изофлураном. Далее область имплантации мембран вырезали вместе с окружающими тканями единым блоком и помещали в емкость с 10% забуференным формалином для последующего гистологического исследования.

Гистологический анализ, подготовка срезов

Образцы фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 7 дней с одной сменой формалина через первые 24 ч. Далее вырезали необходимый сегмент образца, укладывали его в гистологические кассеты и промывали под проточной водой в течение 3 ч. Образцы затем обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации (40, 50, 60, 70, 80, 95 %) и 100% изопропаноле (1 ч на каждую смену), пропитывали (три смены по 1 ч) гранулированной парафиновой средой для гистологической проводки и заливки на основе высокоочищенного парафина и специально подобранных пластифицирующих добавок («Гистомикс Экстра», температура плавления 54–56 °С, «БиоВитрум») и далее заключали в другую гранулированную парафиновую среду для гистологической проводки и заливки на основе высокоочищенного парафина и специально подобранных пластифицирующих добавок («Мистер Вакс Экстра», температура плавления 56–58 °С, «БиоВитрум») на 1 ч при комнатной температуре. После этого образцы охлаждали при температуре +4 °С в течение ночи и далее при температуре –20 °С в течение суток для облегчения резки, которую производили на ротационном микротоме (Microm HM 325, США), толщина срезов составляла 5–7 мкм. Срезы расправляли на водяной бане при температуре +50 °С и переносили на предметные стекла (по 5 стекол на образец) с поли-L-лизиновым покрытием (Thermo Fisher Scientific, США). На каждое стекло помещалось от 3 до 12 срезов в зависимости от размера исследуемого образца. После сушки на нагревательной плитке при +50 °С образцы переносили в термостат для хранения при температуре +30 °С. Далее использовали два вида окрашиваний: гематоксилин и эозин (для оценки общего состояния ткани), по Грамму (для обнаружения грамположительных и грамотрицательных бактерий).

Окрашивание гематоксилином и эозином

Химическую фиксацию тканей осуществляли в двух сменах 10% нейтрального забуференного формалина («ЭргоПродакшн») в течение 24 ч при комнатной температуре с заменой через первые 2 ч. Далее ткани промывали проточной водопроводной водой в течение 2 ч и подвергали дегидратации в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%, по 1 ч на каждую смену этанола). На следующем этапе дегидратированные биоптаты пропитывали в трех сменах расплавленного парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой при 60 °С, температура плавления парафина 54–56°С, «ЭргоПродакшн») и далее заливали в парафин «Мистер Вакс Экстра» (температура плавления парафина 56–58 °С, «ЭргоПродакшн»). Полученные парафиновые блоки охлаждали при 4 °С. Гистологическую резку выполняли на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Fisher Scientific, США). На каждое стекло помещали три гистологических среза толщиной 3 мкм.

Окрашивание по Грамму

Для обнаружения бактерий в ткани использовали набор окрашивания по Грамму (Abcam, Великобритания). По аналогии с предыдущим окрашиванием для начала выполняли депарафинизацию в ксилоле и проведение по спиртам, после чего стекла быстро промывали в ddH_2O. Уже отмытые стекла инкубировали в растворе Gentian Violet Solution (горечавка фиолетовая) в течение одной минуты с дальнейшей краткой отмывкой в ddH2O. Затем проводили инкубацию раствором Lugol's Ldine Solution (раствор Люголя) в течение 1 мин, после чего производили отмывку в проточной воде в течение 3 мин. Для

дифференцировки окраски наносили на 5 секунд раствор Gram's Decolorizer (обесцвечиватель) и вновь отмывали срезы в ddH2O. После отмывки на срезы наносили раствор Carbol Fuchsin («Карбол Фуксин») на 1–2 мин, быстро отмывали в ddH2O и наносили заключительный раствор Tartrazine («Тартразин») с инкубацией в течение 15 мин. По аналогии с предыдущим окрашиванием срезы обезвоживали в трех сменах 95% этанола, после чего просветляли 3 мин в ксилоле и заключали стекла в монтирующую среду («Витрогель», «БиоВитрум») под покровное стекло («БиоВитрум»).

Готовые микропрепараты цифровизовали на цифровом преобразователе предметных стекол Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

На первом этапе исследования изучили *in vitro* антибактериальную эффективность мембран с тремя различными концентрациями тигециклина – 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл (полимерного раствора). Результаты оценки экспериментальных мембран показали, что максимальный антибактериальный эффект был достигнут при концентрации тигециклина 0,5 мг в 1 мл полимерного раствора, зона лизиса контрольного образца (рис. 1, *A*) составила 22 мм (220%). При стерилизации размер образцов уменьшился с 10 до 6,5 мм в диаметре, поэтому эффективность подавления микроорганизмов считали в процентном отношении относительно последнего значения диаметра. Зона подавления *Staphylococcus aureus* при концентрации тигециклина 0,125 мг/мл в среднем составила 9,5 мм (146%), при 0,25 мг/мл – 9,87 мм (152%), при 0,5 мг/мл – 11,5 мм (177%) (см. рис. 1, *B*). Содержание тигециклина в контрольной группе было 0,5 мг/мл (рекомендуемая доза при внутривенном вливании препарата согласно инструкции). Для дальнейших исследований была выбрана концентрация тигециклина 0,5 мг в 1 мл полимерного раствора [26].

Изучение антибактериальной активности экспериментальных мембран в модели инфицированной раны на мелких лабораторных животных

Для изучения антибактериальной активности экспериментальных мембран на модели инфицированной раны проведен эксперимент на мелких лабораторных животных (крысы). Для этого на холке животного моделировали гнойную рану путем инъекции культуры *Staphylococcus aureus*. У всех экспериментальных животных через 7 сут после инфицирования раны развился острый гнойный инфекционный процесс – область инфицирования гиперемирована, отечна (рис. 2, *A*). При раскрытии раны в полости определялось гнойное содержимое творожистой консистенции (см. рис. 2, *B*). Рану от содержимого не очищали.

Всем животным в раскрытую рану были имплантированы стерильные мембраны: в контрольной группе – не содержащие тигециклин, в опытной – с тигециклином (см. рис. 2, *C*), затем рану ушивали. Животных контрольной группы вывели из эксперимента на 7-е сут, опытной группы – на 3-и, 7-е и 14-е сут.

Макроскопически через 3 сут у всех животных опытных групп отмечена выраженная отечность раны, эксплантированный комплекс – соединительная капсула с содержимым рыхлая, с признаками острого воспаления. Через 7 сут в опытной группе реакция окружающих тканей менее выраженная, капсула подверглась ретракции (рис. 3, *B*). В контрольной группе признаки воспаления сохранялись

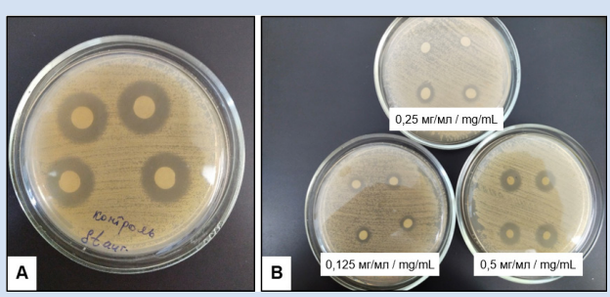


Рисунок 1. Зона лизиса *Staphylococcus aureus*: *A* – контроль; *B* – мембраны с тигециклином (концентрация 0,125, 0,25 и 0,5 мг/мл)
Figure 1. Lysis zone of *Staphylococcus aureus*: *A*) control, *B*) membranes with tigecycline (concentrations 0.125 mg/mL, 0.25 mg/mL, 0.5 mg/mL)

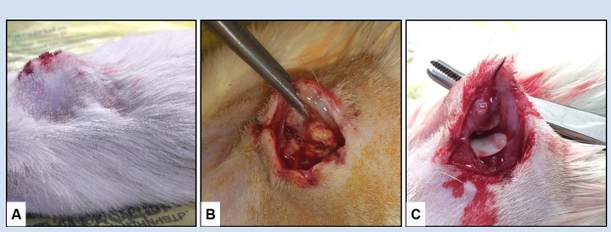


Рисунок 2. Модель инфицированной раны: *A* – внешний вид инфицированной области; *B* – гнойно- некротические массы в ране; *C* – имплантация мембраны
Figure 2. Infected wound model: *A*) view of the infected area; *B*) purulent-necrotic masses in the wound; *C*) membrane implantation

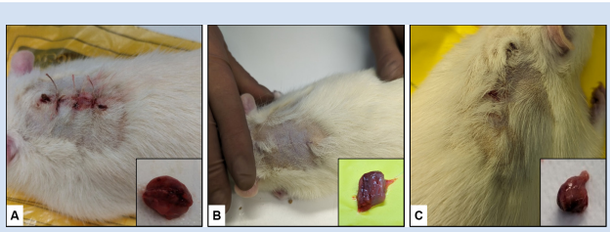


Рисунок 3. Вид внешний раны и удаленной капсулы с мембраной (фото в окне): *A* – контрольная группа через 7 сут; *B* – опытная группа через 7 сут; *C* – опытная группа через 14 сут
Figure 3. View of the external wound and the removed capsule with membrane (photo in the window): *A*) control group after 7 days; *B*) experimental group after 7 days; *C*) experimental group after 14 days

на протяжении 7 с (см. рис. 3, *A*) и визуально отличались от таковых у животных опытной группы с аналогичным сроком наблюдения.

Через 14 сут у животных опытной группы визуально признаков воспаления не наблюдали, рана зажила первичным натяжением. Капсула уменьшилась в размерах, гнойное содержимое отсутствовало (см. рис. 3, *C*).

Динамика изменения капсулы с содержимым представлена на рис. 4.

Все удаленные образцы подверглись гистологическому анализу. Через 3 сут имплантации матриксов, содержащих тигециклин, наблюдали следующую гистологическую картину: мембрана сохраняла целостность, вокруг мембраны отмечена зона, содержавшая незначительное количество клеточных элементов (рис. 5, *B*). При специфической окраске срезов на бактерии по Грамму наблюдали небольшие скопления *St. aureus* непосредственно в зоне расположения мембраны (см. рис. 5, *C, E, F*).

Окраска оп Грамму подтвердила антибактериальную эффективность мембраны в первые 3 сут. Через 7 сут после имплантации в опытной группе картина схожая (рис. 6), причем специфическая окраска по Грамму продемонстрировала отсутствие бактерий в области имплантации мембраны, отмечены очаговые скопления по периферии капсулы (см. рис. 6, *C, F*), мембрана с поверхности сохраняла целостность (рис. 7, *E*). Острая воспалительная реакция на мембрану отсутствовала (см. рис. 6, *B, E*).

При этом несколько другую картину наблюдали при изучении эксплантированных образцов контрольной группы на сроке 7 сут после имплантации (см. рис. 7). Сама мембрана подверглась частичной деструкции и фрагментации (рис. 7, *B, D*). В зоне имплантации мембраны отмечены очаговые скопления клеток бактерий.

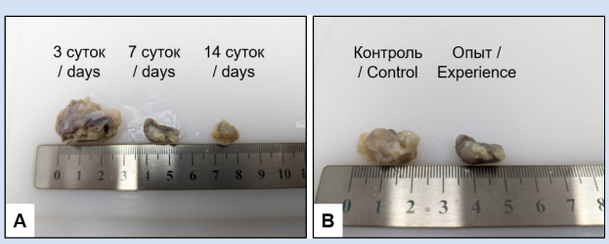


Рисунок 4. Динамика объема капсулы в зависимости от срока наблюдения в опытных группах (*A*) и от вида образца (*B*)
Figure 4. Dynamics of capsule volume depending on the follow-up period in the experimental groups (*A*) and on the type of sample (*B*)

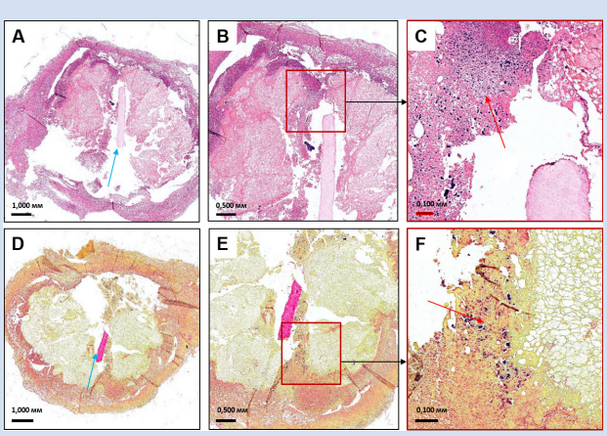


Рисунок 5. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 3 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 5. Histological section of the capsule. Implantation period was 3 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

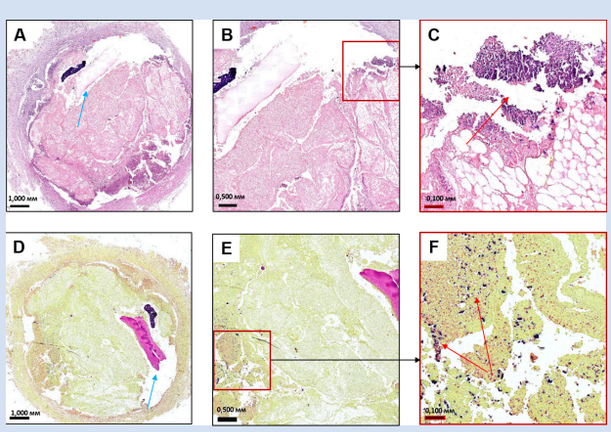


Рисунок 6. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 7 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 6. Histological section of the capsule. Implantation period was 7 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

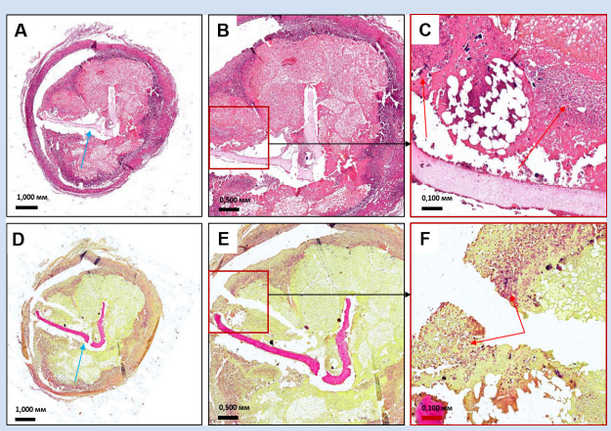


Рисунок 7. Гистологический срез капсулы в контрольной группе (срок имплантации – 7 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, красной – скопление бактериальных клеток, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 7. Histological section of the capsule in the control group. Implantation period was 7 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, red – accumulation of bacterial cells, black – enlarged view of the square

Через 14 сут после имплантации капсулы подверглись значительной ретракции (рис. 8) и не превышали 1 см в диаметре (см. рис. 4, *A*). Гистологически этот процесс был выражен в плотной «упаковке» содержимого капсулы. Фрагмент мембраны определялся сбоку от центра капсулы, на поверхности мембраны отмечено начало процесса резорбции (см. рис. 8, *C, F*). Можно предположить, что мембрана располагалась по центру и подавила развитие бактериальной инфекции, т. к. центр капсулы свободен от «следов» бактериальных клеток (см. рис. 8, *D*).

Обсуждение

Инфекционные осложнения, обусловленные хирургическими вмешательствами, представляют собой серьезную проблему, а антибактериальная терапия в послеоперационном периоде не всегда успешна. Риск возникновения таких грозных осложнений, как медиастинит и перитонит, можно снизить, если использовать разделительный барьер с антибактериальными свойствами пролонгированного действия, которые также будут препятствовать образованию спаек между травмированными поверхностями. Разделительные или противоспаечные мембраны на основе синтетических недеградируемых материалов будут малоэффективны за счет реакции организма пациента на инородное тело, поскольку будут находиться в организме постоянно. Использование биодеградируемых мембран, обладающих антибактериальными свойствами благодаря включению в их состав антибиотиков, могут решить данную проблему: лекарственное вещество будет определенное время выделяться в зоне оперативного вмешательства, оказывая пролонгированный местный антибактериальный эффект, а сама мембрана деградирует по истечении времени.

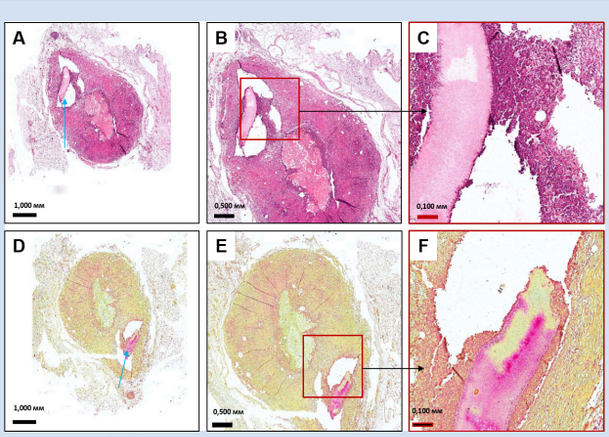


Рисунок 8. Гистологический срез капсулы (срок имплантации – 14 сут): *A, B, C* – окраска среза гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Грамму. Голубой стрелкой отмечена мембрана, черной – увеличенная область из квадрата
Figure 8. Histological section of the capsule. The implantation period is 14 days. Designation: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining of the section, *D, E, F* – Gram staining. The arrows indicate: blue – membrane, black – enlarged area of the square

Антибактериальный эффект мембран, доказанный в экспериментах *in vitro*, должен быть доказан *in vivo* на лабораторных животных. Грызуны, в нашем случае лабораторные крысы, были выбраны как наиболее удобная и легко воспроизводимая модель инфицированной раны, поскольку являются адаптируемой моделью для изучения возбудителей различных ран человека, включая грамположительные и грамотрицательные, анаэробные аэробные бактерии и грибы [27, 28]. Через 7 сут после инфицирования раны у всех опытных животных развился интенсивный гнойный процесс. Для оценки антибактериальной активности мы не очищали рану от содержимого, чтобы «усложнить» условия проведения эксперимента. Животные не получали какой-либо дополнительной медикаментозной терапии, за исключением обезболивания места имплантации.

В динамике в опытной группе визуально наблюдали редукцию инфекционного процесса, область имплантации уменьшалась в размерах, снижалась гиперемия и отечность. При этом животные контрольной группы на сроке 7 сут после имплантации мембран отличались от опытного аналогичного срока наблюдения ярко выраженным инфекционным процессом. Через 14 сут у всех животных опытной группы раны зажили первичным натяжением.

Гистологическое исследование удаленных капсул подтвердило данные визуального контроля. Мембраны, не содержавшие антибиотик, быстрее подвергались резорбции за счет воздействия бактерий. В опытных образцах, содержавших мембраны с тигециклином, наблюдали в динамике снижение количества бактериальных клеток, при этом сама мембрана более медленно подвергалась биодеструкции. Лишь к 14-м сут наблюдения отмечено начало деструкции мембраны с поверхности вследствие действия макрофагов. Ни в одном образце специфическая окраска не показала скопления живых бактерий в отличие от группы контроля.

Заключение

Полученные результаты подтвердили высокую антибактериальную активность мембран, содержащих тигециклин. Несмотря на сложные условия проведения эксперимента – имплантация мембран в рану с выраженным инфекционным процессом и наличием гнойного содержимого, мембраны подавили развитие стафилококковой инфекции, уменьшили интенсивность воспалительного процесса и привели к полному заживлению раны.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Ефремова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Кудрявцева Юлия Александровна, главный научный сотрудник отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 1925-5654; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 3162-8811; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Ефремова Наталья Александровна, врач-бактериолог лаборатории клинической диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; SPIN-код 7588-3503; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Author Information Form

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Leading Researcher, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Efremova Natalia A., Bacteriologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7750-3940

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weiser T.G., Haynes A. B., Molina G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz T., Fu R., Azad T., Chao T.E., Berry W.R., Gawande A.A. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. Bull World Health Organ. 2016; 94(3): 201–209F. doi: 10.2471/BLT.15.159293

2. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. Ann Surg. 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286

3. Маркосьян С.А., Лысяков Н.М. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования в абдоминальной хирургии. Новости хирургии. 2018;26 (6): 735–744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735

4. Шишкова Д.К., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А. Этиология, патогенез и профилактика спаечного процесса. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6: 143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149

5. Hassanabad A.F., Zarzycki A. N., Jeon K., Dundas J.A., Vasanthan V., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. Biomolecules. 2021l; 11(7): 1027. doi: 10.3390/biom11071027

6. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917

7. Андреев А.А., Остроушко А.П., Кирьянова Д.В., Сотникова Е.С., Бритиков В.Н. Спаечная болезнь брюшной полости. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017; 1(4):320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326

8. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial

adhesions: mechanisms of formation and prevention. Ann Thorac Surg. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

9. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. Анналы хирургии. 2014;6:7-15.

10. Попов Д.А. Послеоперационные инфекционные осложнения в кардиохирургии . Анналы хирургии. 2013; 5:15–21.

11. Чернявский А.М., Таркова А.Р., Рузматов Т.М., Морозов С.В., Григорьев И.А. Инфекции в кардиохирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2016;(5):64 68. doi:10.17116/hirurgia2016564-68

12. Абакумов М.М. Диагностика и лечение гнойного медиастенита – особая глава в истории хирургии.. Хирургия. Журнал хирургии им. Н.И. Пирогова. 2019;(3):105 110. doi:10.17116/hirurgia2019031105

13. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. Pol Przegl Chir. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253

14. Степин, А.В. Этиология инфекции области хирургического вмешательства после операций на открытом сердце: одноцентровое десятилетнее наблюдение. РМЖ. 2022;7:2–6.

15. Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации / под. ред. акад. Б.Р. Гельфанда, акад. РАН А.И. Кириенко, проф. Н.Н. Хачатрян. 2-е изд., перераб. и доп. Moscow: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 168 с.

16. Aga E., Keinan-Boker L., Eithan A., Mais T., Rabinovich A., Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. Infect Dis (Lond). 2015;47(11):761-767. doi:10.3109/23744235.2015.1055587

17. Хромова В. Н. Постгоспитальные послеоперационные осложнения в абдоминальной хирургии. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011;2(18):128-135.

18. Рыбаков К.Д.,. Седнев Г.С, Морозов А.М., Рыжова Т.С., Минакова Ю.Е. Профилактика формирования спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2022; 29(1):22–28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28.

19. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tapprich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. J Gastrointest Surg 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9

20. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. J Card Surg. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

21. Кузнецова М.В., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Самарцев В.А. Экспериментальное обоснование использования противоспаечного барьера на основе коллагена в комбинации с биоцидами в условиях абдоминальной хирургической инфекции. Современные технологии в медицине. 2018; 10(2): 66–75. doi:10.17691/ stm2018.10.2.07

22. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. Nat Commun. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

23. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А. Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. Пермский медицинский журнал.2017;XXXIV(2):87-93.

24. Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Шишкова Д.К., Ефремова Н.А., Онищенко П.С., Барбараш Л.С. Биодеградируемые противоспаечные мембраны с антибактериальными свойствами для применения в хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4S): 80-89. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12- 4S-80-89

25. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье»; 2018.

26. Кудрявцева Ю. А., Каноныкина А. Ю., Ефремова Н. А., Кошелев В. А. Биосовместимость и особенности деградации полимерных противоспаечных мембран с антибактериальной активностью. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(4): 54-64. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64

27. Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Гуменюк А.С., Ушмаров Д.И., Исянова Д.Р. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии. Кубанский научный медицинский вестник. 2019;26(2):18-25. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25

28. Смоленцев Д.В., Лукина Ю.С., Бионышев-Абрамов Л.Л., Сережникова Н.Б., Васильев М.Г., Сенягин А.Н., Пхакадзе Т.Я. Модели создания гнойно-септического воспаления большеберцовой кости у крысы для оценки действия биорезорбируемых материалов с антимикробными препаратами. Гений ортопедии. 2023;29(2):190-203. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-2-190-203.

REFERENCES

1. Weiser T.G., Haynes A. B., Molina G., Lipsitz S.R., Esquivel M.M., Uribe-Leitz T., Fu R., Azad T., Chao T.E., Berry W.R., Gawande A.A. Size and distribution of the global volume of surgery in 2012. Bull World Health Organ. 2016; 94(3): 201–209F. doi: 10.2471/BLT.15.159293

2. Ten Broek R.P., Bakkum E.A., Laarhoven C.J., van Goor H. Epidemiology and prevention of postsurgical adhesions revisited. Ann Surg. 2016;263(1):12–19. doi: 10.1097/SLA.0000000000001286

3. Markosyan S.A., Lysyakov N.M. Etiology, Pathogenesis and Prophylaxis of Adhesions in Abdominal Surgery, Novosti Khirurgii. 2018; 26 (6): 735-744. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.735 (In Russian)

4. Shishkova D.K., Nasonova M.V., Kudryavtseva Y.A. Etiology, pathogenesis and prevention of adhesive disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(3):143-149. doi:10.17802/2306-1278-2017-6-3-143-149 (In Russian)

5. Hassanabad A.F., Zarzycki A. N., Jeon K., Dundas J.A., Vasanthan V., Deniset J.F., Fedak P.W.M. Prevention of Post-Operative Adhesions: A Comprehensive Review of Present and Emerging Strategies. Biomolecules. 2021l; 11(7): 1027. doi: 10.3390/biom11071027

6. Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4917-25. doi: 10.3748/wjg.v20.i17.4917

7. Andreev A.A., Ostroushko A.P., Sotnikova E.S., Kiryanova D.V., Britikov V.N. Adhesive Disease of the Abdominal Cavity. Journal of experimental and clinical surgery 2017; 10: 4: 320-326. doi: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-320-326. (In Russian)

8. Cannata A., Petrella D., Russo C.F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. Ann Thorac Surg. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

9. Bockeria L.A., Sivtsev V.S. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods Annaly khirurgii. 2014; 6: 7–15. (In Russian)

10. Popov D. A. Postoperative infectious complications in cardiac surgery. Annals of Surgery (Russia) 2013;5:15-21. (in Russian)

11. Cherniavskiĭ A.M., Tarkova A.R., Ruzmatov T.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A. Infections in cardiac surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2016;(5):64 68. doi:10.17116/hirurgia2016564-68 (In Russian)

12. Abakumov M.M. Diagnosis and treatment of suppurative mediastinitis — a special chapter in the history of surgery. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;(3):105-110. doi:10.17116/hirurgia2019031105 (In Russian)

13. Kolasiński W. Surgical site infections - review of current knowledge, methods of prevention. Pol Przegl Chir. 2018;91(4):41-47. doi: 10.5604/01.3001.0012.7253

14. Stepin AV. Etiology of the surgical site infection after open-heart surgery:single-center ten-year follow-up. RMJ. 2022;7:2-6. (in Russian)

15. Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii / BR Gel'fanda, AI Kirienko, NN Khachatryan, editors. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018. (in Russian)

16. Aga E., Keinan-Boker L., Eithan A., Mais T., Rabinovich A., Nassar F. Surgical site infections after abdominal surgery: incidence and risk factors. A prospective cohort study. Infect Dis (Lond). 2015;47(11):761-767. doi:10.3109/23744235.2015.1055587

17. Khromova V.N. Postgospital'nye posleoperatsionnye oslozhneniya v abdominal'noy khirurgii. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy.Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki. 2011;2(18):128-135. (in Russian)

18. Rybakov K.D., Sednev G.S., Morozov A.M., Ryzhova T.S., Minakova Yu.Ye. Prevention of the formation of adhesions in the abdominal cavity (literature review).Journal of New Medical Technologies. 2022;1:22-28. doi: 10.24412/1609-2163-2022-1-22-28. (In Russian)

19. Brochhausen C., Schmitt V.H., Planck C.N., Rajab T.K., Hollemann D., Tapprich C., Krämer B., Wallwiener C., Hierlemann H., Zehbe R., Planck H., Kirkpatrick C.J. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. J Gastrointest Surg 2012; 16(6): 1256–1274. doi: 10.1007/s11605-011-1819-9

20. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. J Card Surg. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062.

21. Kuznetsova M.V., Kuznetsova M.P., Afanasyevskaya E.V., Samartsev V.A. Experimental Grounds for Using Collagen-Based Anti-Adhesion Barrier Coated with Biocides for Prevention of Abdominal Surgical Infection. Sovremennye tehnologii v medicine 2018; 10(2): 66-75. doi:10.17691/stm2018.10.2.07 (In Russian)

22. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. Nat Commun. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

23. Samartsev VA, Kuznetsova MV, Gavrilov VA, Kuznetsova MP, Parshakov AA. Anticommissural barriers in abdominal surgery: up-todate state of problem. Perm medical journal. 2017;XXXIV(2):87-93.(in Russian)

24. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Shishkova D.K., Efremova N.A., Onishchenko P.S., Barbarash L.S. Biodegradable anti-adhesive membranes with antibacterial properties for use in surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S): 80-89. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-80-89 (In Ruassian)

25. Profilaktika infekcij oblasti hirurgicheskogo vmeshatel'stva. Klinicheskie rekomendacii. NizhnyNovgorod: Izd-vo «Remedium Privolzh'e»;2018. (In Russian)

26. Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Efremova N.A., Koshelev V.A. Biocompatibility and features of degradation of polymer anti-adjection membranes with antibacterial activity. Fundamental and Clinical Medicine. (In Russ.). 2023;8(4): 54-64. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64 (In Russian)

27. Gumenyuk S.E., Gaivoronskaya T.V., Gumenyuk A.S., Ushmarov D.I., Isyanova D.R. Simulation of wound process in experimental surgery. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2019;26(2):18-25. doi:10.25207/1608-6228-2019-26-2-18-25 (In Russian)

28. Smolentsev D.V., Lukina Yu.S., Bionyshev-Abramov L.L., Serezhnikova N.B., Vasiliev M.G., Senyagin A.N., Pkhakadze T.Ya. Models for purulent septic inflammation of the tibia in rats to assess the effect of bioresorbable materials with antimicrobial drugs. Genij Ortopedii. 2023;29(2):190-203. doi:10.18019/1028-4427-2023-29-2-190-203. (In Russian)

Для цитирования: *Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Ефремова Н.А. Антибактериальная эффективность биодеградируемых мембран, содержащих тигециклин, в эксперименте in vivo. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119*

To cite: *Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Y., Ephremova N.A. Antibacterial effectiveness of biodegradable membranes containing tigecycline in an in vivo experiment. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 110-119. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-110-119*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-120-135

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Н.Ю. Живцова[1], Е.М. Брежнева[2], А.А. Лысенко[3], Г.Р. Мустафина[4], Д.М. Сабитов[4], Э.Р. Галлямова[4], А.В. Герман[5], И.А. Родионов[5], В.А. Криулькин[5], С. Сабри[6], П.Р. Ибрагимова[7], Э.К. Аведикян[8]

[1] Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Городская больница № 4» в г. Ростове-на-Дону, просп. Богатяновский спуск, 27/160, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344006; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, 1, Волгоград, Российская Федерация, 400131; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ул. Желябова, 26, Ковылкино, Республика Мордовия, Российская Федерация, 431350; [6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191015; [7] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, стр. 6, Москва, Российская Федерация, 117513; [8] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», просп. Академика Вернадского, 4, Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация, 295007

Основные положения

• В современной литературе алгоритмы ведения пациентов с хронической болезнью почек при остром коронарном синдроме освещены недостаточно. Тем не менее примерно каждый третий больной острым коронарным синдромом имеет хроническую болезнь почек. На сегодняшний день возрастает частота использования лучевого артериального доступа и внутрисосудистой визуализации у данной группы пациентов в клинической практике, что значительно улучшает исходы. При этом сохраняется большое количество пробелов в знаниях: так, необходимо проведение специализированных исследований среди стадий хронической болезни почек не только с учетом расчетной скорости клубочковой фильтрации, но и тяжести альбуминурии.

Резюме

Количество пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), прогрессивно растет – в половине случаев они умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, не доживая до терминальной стадии почечной недостаточности. Пациенты с ХБП относятся к особой группе населения при рассмотрении вопроса терапии ОКС. ХБП усложняет диагностику, стратификацию риска, фармакологическую терапию, инвазивное лечение и исходы ОКС. Цель обзора – проанализировать отечественную и зарубежную литературу, посвященную ведению пациентов с ХБП, страдающих ОКС, а также предложить рекомендации для практикующих врачей и выявить современные пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований. ОКС вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов с ХБП, что делает крайне актуальным исследование особенностей ведения данной группы больных. Нередко пациенты и клиницисты отказываются от научно обоснованных диагностических и терапевтических методов из-за опасений по поводу ухудшения течения почечной недостаточности. Хотя преодоление этого явления частично зависит от соблюдения рекомендаций,

Для корреспонденции: *Наталья Юрьевна Живцова, lolemost@ro.ru; адрес: просп. Богатяновский спуск, 27/160, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344006*
Corresponding author: *Natalia Yu. Zhivtsova, lolemost@ro.ru; address: 27/160, Bogatyanovsky Descent Ave., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344006*

полное решение проблемы в равной степени обусловлено правильной оценкой рисков, фармакологических и инвазивных факторов, характерных для лиц ХБП. На сегодняшний день возрастает частота использования лучевого артериального доступа и внутрисосудистой визуализации у пациентов с ОКС и ХБП в клинической практике, что значительно улучшает исходы. Тем не менее сохраняется большое количество пробелов в знаниях: в частности, необходимы специализированные исследования всех стадий ХБП не только с учетом расчетной скорости клубочковой фильтрации, но и тяжести альбуминурии. Важно отметить, что это потребует лучшей представленности пациентов с ХБП в рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова Острый коронарный синдром • Хроническая болезнь почек • Инфаркт миокарда • Терапия • Фармакотерапия • Чрескожное вмешательство • Диагностика

Поступила в редакцию: *07.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *09.07.2024;* ***принята к печати:*** *06.08.2024*

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N.Yu. Zhivtsova[1], E.M. Brezhneva[2], A.A. Lysenko[3], G.R. Mustafina[4], D.M. Sabitov[4], E.R. Gallyamova[4], A.V. German[5], I.A. Rodionov[5], V.A. Kriulkin[5], S. Sabri[6], P.R. Ibragimova[7], E. K. Avedikyan[8]

[1] State Budgetary Institution of the Rostov Region "City Hospital No. 4", 27/160, Bogatyanovsky Descent Ave., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344006; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Fallen Fighters Square, Volgograd, Russian Federation, 400131; [3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; [4] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008; [5] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev", 26, Zhelyabova St., Kovylkino, Republic of Mordovia, Russian Federation, 431350; [6] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, Russian Federation, 191015; [7] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, bld. 6, Ostrovityanova St., Moscow, Russian Federation, 117513; [8] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "V. I. Vernadsky Crimean Federal University", 4, Academician Vernadsky Ave., Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation, 295007

Highlights

• In the modern literature, the algorithms for managing patients with CKD and ACS are not fully covered. However, approximately one in three ACS patients has CKD. To date, the frequency of using radial arterial access and intravascular imaging in patients with ACS and CKD in clinical practice is increasing, which significantly improves outcomes. However, many topics related to these issues remain poorly understood, so it is necessary to conduct specialized studies among all stages of CKD, taking into account eGFR, and the severity of albuminuria.

Abstract

The number of patients suffering from chronic kidney disease (CKD) is growing progressively, in half of the cases they die from cardiovascular diseases (CVD) before they reach the terminal stage of renal failure. Patients with CKD belong to a special group of the population when considering ACS therapy. CKD complicates diagnosis, risk stratification, pharmacological therapy, invasive treatment, and ACS outcomes. The purpose of the review is to analyze the domestic and foreign literature on the management of ACS in patients with CKD, as well as to offer practical recommendations for practitioners and identify current knowledge gaps that require further research. ACS makes a significant contribution to the morbidity

and mortality of patients with CKD, which makes it extremely relevant to study the features of ACS management in this group of patients. It is not uncommon for patients and clinicians to reject scientifically based diagnostic and therapeutic methods due to concerns about worsening renal failure. Although overcoming this phenomenon partly depends on following the recommendations, a complete solution to the problem will equally depend on a proper assessment of the risks, pharmacological and invasive factors characteristic of patients with CKD. To date, the frequency of using radial arterial access and intravascular imaging in patients with ACS and CKD in clinical practice is increasing, which significantly improves outcomes. Nevertheless, a large number of knowledge gaps remain, so it is necessary to conduct specialized studies among all stages of CKD, not only taking into account eGFR, but also the severity of albuminuria. It is important to note that this will require better representation of CKD patients in randomized trials.

Keywords Acute coronary syndrome • Chronic kidney disease • Myocardial infarction • Therapy • Pharmacotherapy • Percutaneous intervention • Diagnosis

Received: *07.06.2024;* ***received in revised form:*** *09.07.2024;* ***accepted:*** *06.08.2024*

Список сокращений

ИМ	– инфаркт миокарда	СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
НФГ	– нефракционированный гепарин	ХБП	– хроническая болезнь почек
ОКС	– острый коронарный синдром	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ОПП	– острое повреждение почек	ЭКГ	– электрокардиограмма

Введение

Несмотря на сохраняющуюся тенденцию снижения количества зарегистрированных случаев острого коронарного синдрома (ОКС) в Российской Федерации в 2020–2021 гг., показатели летальности продолжают увеличиваться, даже при постоянном совершенствовании алгоритмов и методов лечения [1]. Количество пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), прогрессивно растет – в половине случаев они умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, не доживая до терминальной стадии почечной недостаточности [2]. Пациенты с ХБП относятся к особой группе больных при рассмотрении вопроса терапии ОКС. ХБП усложняет диагностику, стратификацию риска, фармакологическую терапию, инвазивное лечение и исходы ОКС [3]. На сегодняшний день алгоритмы ведения пациентов с ХБП при ОКС освещены в современной литературе недостаточно. Тем не менее примерно каждый третий больной ОКС имеет ХБП [4], включая 28% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом и 38% пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [5]. Именно поэтому дальнейшие исследования, направленные на эту группу лиц, крайне актуальны.

Цель обзора – обобщить современные данные о ведении ОКС у пациентов с ХБП путем анализа отечественной и зарубежной литературы, а также предложить практические рекомендации для врачей и выявить современные пробелы в знаниях, требующие проведения дальнейших исследований.

Отбор источников

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed и eLibrary. Термин «острый коронарный синдром» рассматривали в контексте нестабильной стенокардии, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. ХБП определяли как нарушения структуры или функции почек, которые сохранялись более трех месяцев и имели последствия для здоровья. Поиск выполняли с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: «острый коронарный синдром», «хроническая болезнь почек», «инфаркт миокарда», «терапия», «фармакотерапия», «чрескожное вмешательство», «диагностика», acute coronary syndrome, chronic kidney disease, myocardial infarction, therapy, pharmacotherapy, percutaneous intervention, diagnostic. Поиск опубликованных исследований осуществлялся во временном интервале с момента основания соответствующей базы данных по 01.03.2024. В обзор включали преимущественно исследования, опубликованные за последние 10 лет, более старые исследования рассматривали только в случае их высокой значимости. Обзор выполняли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Авторы провели скрининг названий и аннотаций выявленных статей, при обнаружении релевантных исследований извлекали полный текст соответствующей статьи. Дубликаты и неполнотекстовые версии статей были исключены. На этапе скрининга оценивали аннотации и названия статей, исключали статьи, опубликованные в нерецензируемых изданиях, а также несоответствующие цели настоящего обзора. Полнотекстовые версии статей оценивали на предмет соответствия следующим критериям включения: исследо-

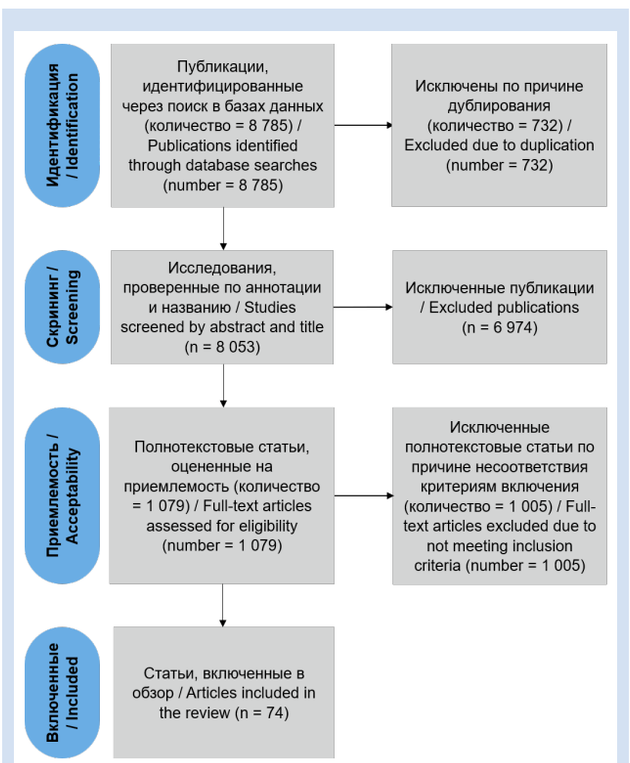
вание опубликовано на английском или русском языках, проведено только с участием людей, для клинических исследований оценивали терапию и диагностику ОКС при ХБП. Подробный алгоритм поиска исследований представлен на *рисунке*.

Клиническая оценка

ХБП повышает риск клинического развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [2], в частности ОКС. Пациенты с ХБП имеют более высокую вероятность первоначального развития ОКС как основного проявления сердечно-сосудистой патологии [6]. Важно учитывать, что у больных ХБП могут наблюдаться больше атипичных симптомов ОКС [7] и более высокая частота «немого» ИМ [8]. Клиницистам важно быть настороженными и учитывать разнообразие возможных ангинозных жалоб, как это подчеркивается в современных клинических рекомендациях по диагностике боли в груди, разработанных несколькими ведущими организациями [9].

Биомаркеры

Исходное наличие отклонений в уровнях биомаркеров повреждения миокарда может осложнить клиническую диагностику ОКС у пациентов с ХБП. Как хроническое повреждение миокарда, так и нарушение экскреции могут способствовать повышению уровня биомаркеров у больных ХБП [10]. В контексте неопределенных жалоб несердечные причины могут быть ошибочно классифицированы как ОКС, что приводит к задержке постановки диагноза. С другой стороны, истинный ОКС может быть недооценен или полностью проигнорирован в случаях, когда высвобождение тропонина не является следствием ХБП. Диагностическая точность определения тропонина в контексте ХБП снижается при использовании как более старых методов анализа [11], так и высокочувствительных методов определения тропонина [12]. С целью повышения точности диагностики важно измерять концентрацию тропонина последовательно – для понимания кинетики высвобождения, при этом повышение на 20% может свидетельствовать о развивающемся остром повреждении миокарда [13]. Сочетание острого повреждения почек (ОПП) с ХБП требует дополнительной настороженности, поскольку ОПП может приводить к повышению уровня тропонина из-за снижения его клиренса [14]. У пациентов с прогрессирующей ХБП уровень изоферментов креатинкиназы также может быть повышен [15] и не дает явного преимущества перед тропонином при диагностике ИМ [16]. При этом различия в величине и кинетике уровня креатининкиназы МВ могут способствовать пониманию классификации ИМ (1-й тип по сравнению со 2-м) [17]. Анализ биомаркеров не должен заменять ангиографию при диагностике ОКС в клинически обоснованных случаях.



Алгоритм поиска исследований
Study search algorithm

Электрокардиография

Интерпретация электрокардиограммы (ЭКГ) занимает центральное место в стратификации риска при подозрении на ОКС, включая глобальные модели прогнозирования риска, такие как широко используемая шкала HEART (анамнез, ЭКГ, возраст, факторы риска, тропонин) [18]. У пациентов с ХБП аномалии ЭКГ очень распространены. Эти исходные отклонения могут затруднять как дифференциальную диагностику ОКС и некардиальных синдромов, так и различие между ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. У пациентов с ХБП часто наблюдаются неспецифические нарушения реполяризации, если не явные отклонения в сегменте ST. Часто выявляемые ЭКГ-признаки включают гипертрофию левого желудочка (28–83%), удлинение интервала QT (17–66%), блокаду правой (2–13%) и левой (6–10%) ножек пучка Гиса [19]. Так, у пациентов с ХБП до диализа нередко отмечается элевация или депрессия сегмента ST на исходной ЭКГ [19].

Стратификация риска и сортировка для раннего инвазивного лечения

Диагностические сложности в интерпретации симптомов, биомаркеров и ЭКГ сопровождаются дальнейшими трудностями в стратификации риска у пациентов с ХБП и ОКС. ХБП является известным фактором риска неблагоприятных исходов при всем спектре ОКС [2]. Сопутствующие заболевания и снижение использования научно обоснованных ме-

тодов лечения являются ключевыми факторами развития неблагоприятных исходов [20]. Исторически сложилось, что пациенты с ХБП с меньшей вероятностью получали раннее инвазивное лечение ОКС, как в целом [21], так и в зависимости от профиля риска ОКС [22], что усугубляет клинические исходы.

Опасения по поводу риска развития ОПП, ассоциированного с применением контраста, служат ключевым фактором, влияющим на предпочтения пациентов и рекомендации врачей в отношении инвазивной ангиографии. Однако это мнение может иметь преувеличенное значение. У пациентов с ХБП раннее инвазивное лечение действительно повышает риск ОПП по сравнению с консервативной терапией, но это не приводит к более высокому долгосрочному риску прогрессирования ХБП до терминальной стадии [23]. В исследовании PRESERVE (Prevention of Serious Adverse Outcomes Following Angiography), в которое было включено 4 418 пациентов, частота клинически значимого ОПП была низкой (1,2%), что опровергает взаимосвязь расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до ангиографии и неблагоприятных исходов [24]. Действительно, при сравнении с учетом предрасположенности раннее инвазивное лечение ассоциируется с улучшением выживаемости среди пациентов всех стадий ХБП. Подавляющее большинство обследованных пациентов с ХБП считают эффективность лечения (и в частности снижение смертности) наиболее важным аспектом терапевтического подхода к ведению ОКС, чем предотвращение ОПП и диализ [25]. С учетом вышеизложенного примерно каждый шестой больной ХБП (которую трудно предсказать с помощью измеримых переменных) отдает предпочтение консервативному подходу из-за риска ОПП и диализа. Со временем использование инвазивных методов лечения среди пациентов с ХБП возросло, что привело к соответствующему улучшению выживаемости, особенно среди лиц с ИМ без подъема сегмента ST [6].

Начальная фармакотерапия

Пациенты с ХБП редко включаются в рандомизированные клинические исследования фармакологических средств, используемых для лечения ОКС, среди которых антиагреганты, антикоагулянты и гиполипидемические препараты, тем не менее, по общему мнению экспертов, применение этих групп препаратов должно рассматриваться индивидуально [26]. Суть этого вывода заключается в балансировании рисков, а именно рисков лишения пациентов с ХБП преимуществ, экстраполированных на более широкие группы больных ОКС, и ожидаемых рисков причинения вреда в контексте ХБП. Первой серьезной проблемой является кровотечение, для которого тяжелая или терминальная стадия ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) служит основным фактором риска, а умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2) – второстепенным фактором риска, согласно академическому исследовательскому консорциуму по кровотечениям [27]. Вторая проблема заключается во влиянии нарушения клиренса на фармакокинетику определенных препаратов. Третья проблема включает риск развития ОПП.

Антиагрегантная терапия

Аспирин остается золотым стандартом начальной фармакотерапии ОКС у пациентов с ХБП и без нее [26]. Высокий риск кровотечений, связанный с терапией аспирином, и потенциальная безопасность пероральной монотерапии ингибитором P2Y12 в отдельных группах населения повысили интерес к возможным схемам антиагрегантной терапии, предполагающим раннее прекращение приема аспирина, особенно для подгрупп пациентов с повышенным риском кровотечений. В крупном рандомизированном исследовании TWILIGHT, в котором приняли участие 4 614 пациентов (51%) с ОКС, получавших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и тикагрелор, показано снижение клинически значимых кровотечений без повышения риска ишемии при приеме аспирина. Прием препарата был прекращен через три месяца после ЧКВ [28]. В субисследовании из 1 111 пациентов с ХБП, включенных в программу TWILIGHT, вышеописанные результаты были подтверждены независимо от наличия или отсутствия ХБП [28]. Настороженность может потребоваться при рассмотрении продолжительности приема аспирина у пациентов как с ХБП, так и с сахарным диабетом – группы особенно высокого сердечно-сосудистого риска, для которой долгосрочные преимущества раннего прекращения приема аспирина менее очевидны [29, 30].

Ингибирование P2Y12 является центральным аспектом фармакотерапии ОКС и в частности пациентов, перенесших ЧКВ. Важнейшие решения по ингибированию P2Y12 включают выбор препарата и продолжительность терапии. Выбор основывается на оценке влияния ХБП на риск ишемии и кровотечений. В дополнение к отмеченным рискам развития ХБП в отношении кровотечений ХБП приводит к повышенной склонности как к активации тромбоцитов [31], так и к высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом, особенно при сопутствующем сахарном диабете [32, 33]. В ключевых исследованиях, посвященных сравнению более мощных пероральных ингибиторов P2Y12, таких как прасугрел и тикагрелор, с клопидогрелом, в которых не участвовали пациенты с терминальной стадией ХБП, были получены доказательства эффективности современных препаратов у пациентов с ХБП и без нее [34, 35]. Частота серьезных кровотечений с летальным исходом при приеме тикагрелора и кло-

пидогрела в группе пациентов с ХБП существенно не отличалась. Соответственно, представляется разумным использовать современные рекомендации по применению более мощных пероральных ингибиторов P2Y12 при лечении больных ОКС с ХБП, принимая во внимание риск кровотечения, который постепенно возрастает с увеличением тяжести ХБП [36]. Внутривенный ингибитор P2Y12 кангрелор, обеспечивающий мощное ингибирование тромбоцитов с быстрым началом действия и отсутствием фармакокинетического взаимодействия с функцией почек [37], может быть полезным вариантом антитромбоцитарной терапии у отдельных пациентов с ОКС и ХБП, проходящих ЧКВ, хотя исследований, специфичных для лиц с ХБП, не проводилось. В отношении продолжительности пероральной терапии ингибиторами P2Y12 у пациентов с ОКС и ХБП имеющиеся данные не позволяют однозначно утверждать, что предпочтительно использовать более короткие или продолжительные курсы в зависимости от статуса ХБП [38].

Антикоагулянты

Нефракционированный гепарин (НФГ) является золотым стандартом среди антикоагулянтов при различных формах ОКС и нарушениях функции почек, демонстрируя такие преимущества, как низкая стоимость, титруемость, доступный мониторинг и отсутствие специфичных для почек требований к коррекции дозы. По этой причине НФГ часто используется по умолчанию у пациентов с ОКС и ХБП. Основной альтернативой НФГ в Российской Федерации выступает низкомолекулярный гепарин эноксапарин. Эноксапарин обеспечивает практическое удобство периодического подкожного введения в фиксированных дозах, а также демонстрирует преимущество перед НФГ у отдельных групп пациентов с ОКС. Однако зависимость эноксапарина от выведения почками имеет фармакологические последствия для его применения у пациентов с ХБП – в частности, необходимость коррекции дозы у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 [26]. В то время как анализ подгрупп пациентов с ХБП в крупных исследованиях, включающих сравнение НФГ и эноксапарин, в целом не показал различий [39–41], исследование небольших выборок, в которые вошли лица с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 (например, < 2% пациентов в исследовании SYNERGY по сравнению с 27% пациентов с рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2), позволило оценить безопасность и эффективность эноксапарина у пациентов с тяжелой формой ХБП [42]. Необходимость коррекции дозы эноксапарина при тяжелой ХБП еще больше усложняет его назначение, что уже требует учета других факторов, включая применение фибринолитической терапии при ИМ с подъемом сегмента ST, а также возможность и сроки проведения ЧКВ. При клиническом применении эноксапарина для лечения ОКС часто возникают ошибки в дозировании, в частности, превышение рекомендованных доз приводит к более серьезным кровотечениям и смерти [42]. В соответствии с этим в клинических руководствах настоятельно рекомендовано рассмотреть возможность применения НФГ у пациентов с ОКС и рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 [43]. Однако дополнительные опасения возникают из-за бинарного характера режима дозирования эноксапарина и рекомендаций по его применению, которые обусловливают коррекцию дозы при пороговой рСКФ (30 мл/мин/1,73 м^2). Некоторые ученые задаются вопросом, не учитывает ли этот бинарный подход важных различий в градациях тяжелой ХБП (например, рСКФ 15–29 по сравнению с < 15 мл/мин/1,73 м^2), а также потенциальных последствий умеренной почечной недостаточности (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2) для безопасности и эффективности эноксапарина [44]. Вызывает недоумение тот факт, что классификация ХБП для целей дозирования лекарственных препаратов может существенно различаться в зависимости от различных методик оценки СКФ. При анализе пациентов с ОКС в рамках быстрой стратификации риска пациентов с нестабильной стенокардией, позволяющей предотвратить неблагоприятные исходы при раннем внедрении регистра ACC/AHA Guidelines (CRUSADE), обычно используемое уравнение MDRD (модификация диеты при заболеваниях почек) с меньшей вероятностью, чем уравнение Кокрофта – Голта, классифицировало пациентов как при умеренной ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2, 31,5 против 39,8%), так и тяжелой ХБП (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2, 9,6 против 19%), что существенно влияет на принятие решений о коррекции дозы [45].

Статины и гиполипидемическая терапия

Наблюдательное исследование пациентов с острым ИМ показывает, что у лиц с ХБП (любой стадии) сохраняются хорошо зарекомендовавшие себя преимущества терапии статинами, хотя вероятность назначения статинов при выписке из стационара уменьшается при снижении рСКФ [46]. Отказ от назначения статинов после острого ИМ является предиктором развития неблагоприятных исходов [47], аналогичные результаты были получены в обсервационном исследовании у пациентов с ХБП и без нее [48]. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что у пациентов с ХБП и ОКС вероятность развития серьезных побочных эффектов вследствие терапии статинами выше, чем у пациентов без ХБП. Таким образом, наиболее важным соображением является обеспечение того, чтобы пациенты с ХБП и ОКС не были лишены преимуществ терапии статинами при отсутствии явных противопоказаний к их применению. При на-

личии показаний для снижения уровня холестерина ЛПНП в дополнение к терапии статинами или вместо нее у пациентов с ХБП и ОКС могут безопасно применяться дополнительные препараты, включая эзетимиб [49] и ингибиторы PCSK9 [50].

Инвазивная коронарография и хирургическое вмешательство

Оценка и снижение риска ОПП

Настороженность по поводу ОПП не должна быть основанием для отказа в проведении соответствующего инвазивного лечения пациента с ХБП и ОКС [51, 52]. Учитывая вышеизложенное, существует консенсус в отношении того, что риск ОПП заслуживает оценки до проведения коронарной реваскуляризации [51], при этом отмечается, что пациенты, у которых развивается ОПП, подвержены повышенному риску смертности [53].

Общедоступные предоперационные и интраоперационные показатели полезны для прогнозирования риска ОПП. Шкала Mehran разработана на основе реестра из более чем 20 000 процедур ЧКВ, выполненных в период с 2012 по 2020 г. [52], кроме того, ее эффективность для минимизации неблагоприятных последствий была подтверждена внешними экспертами у пациентов с ОКС в исследовании MATRIX [53]. Предоперационные показатели, подлежащие оценке, включают клиническую картину, рСКФ, фракцию выброса левого желудочка, сахарный диабет, уровень гемоглобина, глюкозы, застойную сердечную недостаточность и возраст. К интраоперационным факторам относятся объем контрастного вещества, кровотечение во время процедуры, отсутствие или замедление кровотока после процедуры и сложная анатомия коронарного русла. Примечательно, что добавление интраоперационных переменных лишь незначительно повлияло на эффективность модели. Среди предоперационных факторов наибольшую вероятность ОПП обусловливали наличие ОКС (в частности, ИМ с подъемом сегмента ST) и рСКФ (в частности, < 30 мл/мин/1,73 м^2). Суммарно, эти данные позволяют отнести пациента с ХБП и ОКС к группе исключительно высокого риска.

Значительные усилия были направлены на изучение подходов к снижению риска ОПП, осложняющего ЧКВ [54]. Современные практические рекомендации в качестве основных стратегий профилактики определяют адекватную гидратацию и минимизацию объема контрастного вещества [55]. Исследования конкретных целевых протоколов гидратации, включая гидратацию, определяемую центральным венозным давлением [56], конечным диастолическим давлением в левом желудочке [57], фокусированным ультразвуковым исследованием [58], урофлоуметрией [59] и биоимпедансом [60], показали многообещающие результаты по сравнению со стандартной гидратацией для снижения риска развития ОПП [52]. В совокупности результаты этих исследований подчеркивают полезность гидратации, а также сложность ее эффективного клинического применения [61]. Фактические данные не подтверждают явного превосходства бикарбоната натрия над физиологическим раствором в отношении гидратации [52], а авторы недавнего исследования предполагают, что подщелачивание мочи может быть скорее маркером, чем медиатором риска ОПП [62]. Минимизация объема контрастного вещества требует, прежде всего, внимательности со стороны оператора, что выражается в активном внимании во время процедуры к используемому объему инъекций, в том числе избегание лишних (пробных) инъекций. Применение одностентовой стратегии стентирования может помочь избежать использования контрастного вещества, особенно у пациентов с ОКС высокого риска [63]. Однако предотвращение ОПП не должно быть единственным фактором, определяющим стратегию вмешательства. Внутрисосудистая визуализация, особенно с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования, может помочь снизить потребность в контрастном веществе для достижения оптимальных результатов ЧКВ [64]. Предпочтение отдается контрастным веществам с низкой и изоосмолярной активностью из-за более низкого риска ОПП по сравнению с контрастными веществами с высокой осмолярностью. В недавнем одноцентровом рандомизированном исследовании не выявлено различий в развитии ОПП между препаратом с низкой осмолярностью йоксаглата и изоосмолярным препаратом йодиксанола [65].

Дополнительные рекомендации включают высокоинтенсивную предварительную терапию статинами и предпочтительное использование лучевого артериального доступа при выполнении ЧКВ [51]. У пациентов с ОКС, включенных в исследование MATRIX, лучевой артериальный доступ значительно снижал частоту ОПП, причем лучший эффект наблюдался у лиц с наиболее высоким риском развития ОПП, включая больных ХБП [66]. Предполагаемые преимущества лучевого доступа заключаются в предотвращении кровотечения и почечной атероэмболии. В клинических руководствах не рекомендовано использовать N-ацетилцистеин и профилактическую заместительную почечную терапию. Дополнительные протективные подходы, представляющие интерес, включают никорандил [67], дистанционное ишемическое прекондиционирование [68] и рекомбинантный ингибитор эстеразы С1 человека [69]. Лечение неорганическими нитратами – еще один многообещающий новый подход, основанный на потенциальной механистической роли дефицита оксида азота в патогенезе ОПП, который был изучен в исследовании NITRATE-CIN [70].

Оптимизация ЧКВ

Для достижения наилучших результатов у пациентов с ХБП и ОКС при проведении инвазивного лечения необходимо уделять приоритетное внимание не только предотвращению ОПП, но и оптимизации ЧКВ. Прежде всего, необходимо установить точный диагноз и определить характер поражения. Признавая необходимость минимизации использования контрастных веществ, в том числе необходимость проведения «ультранизкоконтрастного» ЧКВ у пациентов с ХБП и ОКС [71], важно обеспечить достаточное количество ангиографических снимков для определения очага поражения и понимания анатомии коронарных артерий. Кальцификация очага поражения, распространенная при ХБП [72], может способствовать ошибочной диагностики тяжести стеноза, имитировать тромб и усложнить выполнение ЧКВ [73]. Оперирующий хирург должен учитывать возможную фиброкальцификацию очага поражения, особенно у пожилых пациентов с ХБП, при планировании стентирования.

Все чаще данные указывают на то, что применение внутрисосудистого ультразвукового исследования демонстрирует преимущество при проведении ЧКВ, что может быть особенно полезно для пациентов с ХБП и ОКС. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование улучшает результаты ЧКВ и не требует использования контрастного вещества, что может быть оптимальным для пациентов с ХБП. Помимо внутрисосудистой визуализации существует также активный интерес к флюороскопическим навигационным инструментам для проведения ЧКВ в качестве средства снижения потребности в контрастном веществе, которые в настоящее время оцениваются в рамках исследования DCR4Contras [74].

Заключение

ОКС вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов с ХБП, что делает крайне актуальным исследование особенностей ведения ОКС в данной группе больных. Нередко пациенты и клиницисты отказываются от научно обоснованных диагностических и терапевтических методов из-за опасений по поводу ухудшения течения почечной недостаточности. Хотя преодоление этого явления частично зависит от соблюдения рекомендаций, полное решение проблемы в равной степени будет определено правильной оценкой рисков, фармакологических и инвазивных факторов, характерных для пациентов с ХБП. На сегодняшний день возрастает частота использования лучевого артериального доступа и внутрисосудистой визуализации у пациентов с ОКС и ХБП в клинической практике, что значительно улучшает исходы. Тем не менее сохраняется большое количество пробелов в знаниях: так, необходимо проведение специализированных исследований среди всех стадий ХБП не только с учетом рСКФ, но и тяжести альбуминурии. Важно отметить, что это потребует лучшей представленности пациентов с ХБП в рандомизированных исследованиях.

Конфликт интересов

Н.Ю. Живцова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.М. Брежнева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Лысенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.Р. Мустафина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.М. Сабитов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Р. Галлямова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Герман заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Родионов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Криулькин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С. Сабри заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Р. Ибрагимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.К. Аведикян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Обзор выполнен в рамках межвузовского взаимодействия по научному кружку «Проблемы кардиологии».

Информация об авторах

Живцова Наталья Юрьевна, врач приемного отделения государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Городская больница № 4» в г. Ростове-на-Дону, Ростов-на-Дону; **ORCID** 0009-0006-9179-955X

Брежнева Елизавета Михайловна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-6597-310X

Лысенко Александра Андреевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-7117-415X

Author Information Form

Zhivtsova Natalia Yu., Emergency Physician at the Emergency Department, State Budgetary Institution of the Rostov Region City Hospital No. 4, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-9179-955X

Brezhneva Elizaveta M., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-6597-310X

Lysenko Alexandra A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-7117-415X

Мустафина Гульназ Радиковна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-7333-8091

Сабитов Динис Маратович, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-1545-7330

Галлямова Эльвира Рифовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-7276-3864

Герман Анастасия Владиславовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Ковылкино, Республика Мордовия, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-1767-7786

Родионов Илья Андреевич, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Ковылкино, Республика Мордовия, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-6109-9668

Криулькин Владислав Александрович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Ковылкино, Республика Мордовия, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-6059-5075

Сабри Софья, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; ORCID 0009-0007-7550-0762

Ибрагимова Парвина Рустамовна, студентка федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-9326-5994

Аведикян Эльвира Кареновна, студентка федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-0882-8894

Mustafina Gulnaz R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-7333-8091

Sabitov Dinis M., Resident at the Advanced Therapy Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-1545-7330

Gallyamova Elvira R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-7276-3864

German Anastasia V., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev”, Kovylkino, Republic of Mordovia, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-1767-7786

Rodionov Ilya A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev”, Kovylkino, Republic of Mordovia, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-6109-9668

Kriulkin Vladislav A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev”, Kovylkino, Republic of Mordovia, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-6059-5075

Sofia Sabri, Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-7550-0762

Ibragimova Parvina R., Student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-9326-5994

Avedikyan Elvira K., Student at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-0882-8894

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента St. Итоги 2021–2022 гг. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(1):132-142. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142

2. Алиджанова Х.Г., Ржевская О.Н., Сагиров М.А., Газарян Г.А. Прогностическое значение хронической болезни почек у больных с острым коронарным синдромом. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2017; 6(2): 132-139. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-2132-139

3. Евсеева М.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Нарушение функции почек у больных инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2015;87(1):105 108.doi:10.17116/terarkh2015871105-108

4. Каретникова В. Н., Калаева В. В., Евсеева М. В., Осокина А.В., Кашталап В.В., Груздева О.В., Шафранская К.С., Зыков М.В., Барбараш О.Л. Роль хронической болезни почек в оценке риска неблагоприятного течения госпитального периода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2016;88(6):26-32. doi:10.17116/terarkh201688626-32

5. Bagai A., Lu D., Lucas J., Goyal A., Herzog C.A., Wang T.Y., Goodman S.G., Roe M.T.Temporal Trends in Utilization of Cardiac Therapies and Outcomes for Myocardial Infarction by Degree of Chronic Kidney Disease: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010394. doi: 10.1161/JAHA.118.010394.

6. Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г.Хроническая болезнь почек и инфаркт миокарда. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2022;11(1):104-118. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118

7. Халиков А.А., Кузнецов К.О., Искужина Л.Р., Халикова Л.В. Судебно-медицинские аспекты внезапной аутопсия-отрицательной сердечной смерти. Судебно-медицинская экспертиза. 2021;64(3):59 63. doi:10.17116/sudmed20216403159

8. Kühn A., van der Giet M., Kuhlmann M.K., Martus P., Mielke N., Ebert N., Schaeffner E.S. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. Am J Kidney Dis. 2021;77(3):386-396. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015.

9. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., Blankstein R., Boyd J., Bullock-Palmer R.P., Conejo T., Diercks D.B., Gentile F., Greenwood J.P., Hess E.P., Hollenberg S.M., Jaber W.A., Jneid H., Joglar J.A., Morrow D.A., O'Connor R.E., Ross M.A., Shaw L.J. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22):368-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.

10. Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И. Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции. Клиническая медицина. 2021;99(4):245-258. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258

11. Banerjee D., Perrett C., Banerjee A. Troponins, Acute Coronary Syndrome and Renal Disease: From Acute Kidney Injury Through End-stage Kidney Disease. Eur Cardiol. 2019;14(3):187-190. doi: 10.15420/ecr.2019.28.2

12. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Дупляков Д.В. Некоронарогенные причины повышения тропонинов в клинической практике. Клиническая практика. 2019;10(4):81—93. doi: 10.17816/ clinpract16309

13. Braghieri L., Badwan O.Z., Skoza W., Fares M., Menon V. Evaluating troponin elevation in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome. Cleve Clin J Med. 2023;90(8):483-489. doi: 10.3949/ccjm.90a.23012.

14. Воробьев Е.А., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Левыкина Е.Н., Кучер А.Г. Использование биомаркеров миокардиального повреждения и сердечной недостаточности в предиктивной и ранней диагностике острого повреждения почек при остром коронарном синдроме. Нефрология. 2020;24(6):28-39. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39

15. Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х., Клазе К.М., Део Р., Герцог Ч.А., Каснер С.Е., Пассам Р.С., Пекуа-Фийо Р., Райнеке Х., Шрофф Г.Р., Зареба В., Чеунг М., Вилер Д.К., Ваннер К., Винкельмайер В.К. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции kdigo по спорным вопросам. Нефрология. 2019;23(2):18-40. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40

16. Alvin M.D., Jaffe A.S., Ziegelstein R.C., Trost J.C. Eliminating Creatine Kinase-Myocardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome: A Value-Based Quality Improvement. JAMA Intern Med. 2017;177(10):1508-1512. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3597.

17. Корзухин А.Ю., Юлдошев Д.Р., Трошина А.А., Хурамшина Л.Р., Гузарик В.Н., Дырнаева А.Д., Сафин Л.Ф., Нурисламов А.Ф., Еникеев И.М., Шайжанова А.А., Наталенко А.А., Нодиров М.Н. Инфаркт миокарда 2-го типа: диагностические и терапевтические трудности в современной кардиологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3):84-97. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97

18. Laureano-Phillips J., Robinson R.D., Aryal S., Blair S., Wilson D., Boyd K., Schrader C.D., Zenarosa N.R., Wang H. HEART Score Risk Stratification of Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2019;74(2):187-203. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.12.010.

19. Shafi S., Saleem M., Anjum R., Abdullah W., Shafi T. ECG Abnormalities In Patients With Chronic Kidney Disease. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017;29(1):61-64.

20. Hira R.S. Care of Patients With Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndrome: Improved, But Not Good Enough. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e011254. doi: 10.1161/JAHA.118.011254.

21. Kim Y.H., Her A.Y., Jeong M.H., Kim B.K., Hong S.J., Lee S.J., Ahn C.M., Kim J.S., Ko Y.G., Choi D., Hong M.K., Jang Y. Two-year outcomes between ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease undergoing newer-generation drug-eluting stent implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1022-1037. doi: 10.1002/ccd.30049.

22. Nakano M., Ogata N. Is "Renalism" No Longer an Obstacle to Angiography and Intervention in Patients With Chronic Kidney Disease? Circ J. 2022;86(5):797-798. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0141.

23. Bansal N., Zelnick L.R., Scherzer R., Estrella M., Shlipak M.G. Risk Factors and Outcomes Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in People With Chronic Kidney Disease. Circ Heart Fail. 2024;17(5):e011173. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011173.

24. Weisbord S.D., Palevsky P.M., Kaufman J.S., Wu H., Androsenko M., Ferguson R.E., Parikh C.R., Bhatt D.L., Gallagher M.; PRESERVE Trial Investigators. Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Serious Adverse Outcomes Following Angiography. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1311-1320. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.023

25. Wilson T.A., Hazlewood G.S., Sajobi T.T., Wilton S.B., Pearson W.E., Connolly C., Javaheri P.A., Finlay J.L., Levin A., Graham M.M., Tonelli M., James M.T. Preferences of patients with chronic kidney disease for invasive versus conservative treatment of acute coronary syndrome: a discrete choice experiment. J Am Heart Assoc. 2023;12(6):e028492. doi:10.1161/JAHA.122.028492

26. Washam J.B., Herzog C.A., Beitelshees A.L., Cohen M.G., Henry T.D., Kapur N.K., Mega J.L., Menon V., Page R.L. 2nd, Newby L.K.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(12):1123–1149. doi: 10.1161/CIR.0000000000000183

27. Urban P., Mehran R., Colleran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D., Cuisset T., Cutlip D., Eerdmans P., et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation. 2019;140(3):240–261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167.

28. Stefanini G.G., Briguori C., Cao D., Baber U., Sartori S., Zhang Z., et al. Ticagrelor monotherapy in patients with chronic kid- ney disease undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-CKD. Eur Heart J. 2021;42(45):4683–4693. doi: 10.1093/eurheartj/ehab533

29. Кокожева М.А., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Острый коронарный синдром при сахарном диабете: особенности патогенеза, течения и терапии. Профилактическая медицина. 2021;24(2):89-96. doi: 10.17116/profmed20212402189

30. Gao C., Tomaniak M., Takahashi K., Kawashima H., Wang R., Hara H., Ono M., Montalescot G., Garg S., Haude M., Slagboom T., Vranckx P., Valgimigli M., Windecker S., van Geuns R.J., Hamm C., Steg P.G., Onuma Y., Angiolillo D.J., Serruys P.W. Ticagrelor monotherapy in patients with concomitant diabetes mellitus and chronic kidney disease: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS trial. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):179. doi: 10.1186/s12933-020-01153-x

31. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ибс, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):35-42. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-35-42

32. Guo Y., Zhang Y., Zhao J., Wu L., Yu Z., He D., Huang H., Luo X. Impact of Diabetes on Platelet Function in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Dual Antiplatelet Therapy. Front Neurol. 2021;12:712024. doi: 10.3389/fneur.2021.712024.

33. Berger M., Dressel A., Kleber M.E., März W., Hellstern P., Marx N., Schütt K. Platelet Reactivity and Cardiovascular Mortality Risk in the LURIC Study. J Clin Med. 2023;12(5):1913. doi: 10.3390/jcm12051913.

34. Shoji S., Sawano M., Sandhu A.T., Heidenreich P.A., Shiraishi Y., Ikemura N., Ueno K., Suzuki M., Numasawa Y., Fukuda K., Kohsaka S. Ischemic and Bleeding Events Among Patients With Acute Coronary Syndrome Associated With Low-Dose Prasugrel vs Standard-Dose Clopidogrel Treatment. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202004. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2004.

35. Mullen L., Meah M.N., Elamin A., Aggarwal S., Shahzad A., Shaw M., Hasara J., Rashid M., Fisher M., Ali T., Patel B., Ding W.Y., Grainger R., Heseltine T., Kirmani B.H., Obeidat M., Kasolo Y., Thatchil J., Khand A. Risk of Major Bleeding With Potent Antiplatelet Agents After an Acute Coronary Event: A Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in 5116 Consecutive Patients in Clinical Practice. J Am Heart Assoc. 2021;10(8):e019467. doi: 10.1161/JAHA.120.019467.

36. Rymer J.A., Kaltenbach L.A., Doll J.A., Messenger J.C., Peterson E.D., Wang T.Y. Safety of dual-antiplatelet therapy after myocardial infarction among patients with chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2019;8(10): e012236. doi: 10.1161/JAHA.119.012236

37. Crea F. Challenges of antithrombotic treatment in high-risk populations and a fond farewell to CKMB. Eur Heart J. 2021;42(23):2221-2224. doi: 10.1093/eurheartj/ehab345

38. Mavrakanas T.A., Chatzizisis Y.S., Gariani K., Kereiakes D.J., Gargiulo G., Helft G., Gilard M., Feres F., Costa R.A., Morice M.C., Georges J.L., Valgimigli M., Bhatt D.L., Mauri L., Charytan D.M. Duration of dual antiplatelet therapy in patients with CKD and drug-eluting stents: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):810–22. doi: 10.2215/CJN.12901018

39. Ying S, Li X. Renal insufficiency and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2021;327:36. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.054.

40. Rosenthal N., Xiao Z., Kartashov A., Levorsen A., Shah B.R. Comparative Effectiveness and Costs of Enoxaparin Monotherapy Versus Unfractionated Heparin Monotherapy in Treating Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiovasc Drugs. 2021;21(1):93-101. doi: 10.1007/s40256-020-00419-9.

41. Pinto C.A., Chua G.N., Bridges J.F.P., Brookes E., Hyacinthe J., Tervonen T. Comparing Patient Preferences for Antithrombotic Treatment During the Acute and Chronic Phases of Myocardial Infarction: A Discrete-Choice Experiment. Patient. 2022;15(2):255-266. doi: 10.1007/s40271-021-00548-6.

42. Weerasaksanti A., Siwamogsatham S., Kunlamas Y., Bunditanukul K. Factors associated with bleeding events from enoxaparin used for patients with acute coronary syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):243. doi: 10.1186/s12872-023-03278-9.

43. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E. Jr., Ganiats T.G., Holmes D.R. Jr., Jaffe A.S., Jneid H., Kelly R.F., Kontos M.C., Levine G.N., Liebson P.R., Mukherjee D., Peterson E.D., Sabatine M.S., Smalling R.W., Zieman S.J. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2014;130(25):344–426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.

44. Shaikh S.A., Regal R.E. Dosing of enoxaparin in renal impairment. P T. 2017;42(4):245–249.

45. Melloni C., Peterson E.D., Chen A.Y., Szczech L.A., Newby L.K., Harrington R.A., Gibler W.B., Ohman E.M., Spinler S.A., Roe M.T., Alexander K.P.Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):991–996. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.045.

46. Natanzon S.S., Matetzky S., Beigel R., Iakobishvili Z., Goldenberg I., Shechter M.; Acute Coronary Syndrome Israel Survey (ACSIS) investigators.Statin therapy among chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2019;286:14–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.002

47. Shimada T., Osakada K., Okabe K., Shima Y., Eguchi H., Habara S., Tada T., Taguchi Y., Ikuta A., Takamatsu M., Murai R., Miura K., Ohya M., Amano H., Kubo S., Tanaka H., Maruo T., Fuku Y., Katoh H., Goto T., Kadota K. Impact of high-dose statin on cardiovascular outcomes in real-world patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Heart Vessels. 2021;36(3):297-307. doi: 10.1007/s00380-020-01696-9.

48. Kang M.H., Kim W., Kim J.S., Jeong K.H., Jeong M.H., Hwang J.Y., Hur S.H., Hwang H.S. Hydrophilic Versus Lipophilic Statin Treatments in Patients With Renal Impairment After Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2022;11(11):e024649. doi: 10.1161/JAHA.121.024649.

49. Morita T., Morimoto S., Nakano C., Kubo R., Okuno Y., Seo M., Someya K., Nakahigashi M., Ueda H., Toyoda N., Kusabe M., Jo F., Takahashi N., Iwasaka T., Shiojima I. Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease. Intern Med. 2014;53(4):307–314. doi: 10.2169/internalmedicine.53.0649

50. Igweonu-Nwakile E.O., Ali S., Paul S., Yakkali S., Teresa Selvin S., Thomas S., Bikeyeva V., Abdullah A., Radivojevic A., Abu Jad A.A., Ravanavena A., Ravindra C., Balani P. A systematic review on the safety and efficacy of PCSK9 inhibitors in lowering cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Cureus. 2022;14(9):e29140. doi: 10.7759/cureus.29140.

51. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M.,et al. 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. Circulation. 2022;145(3):18–114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038

52. Синицын В.Е., Филатова Д.А., Мершина Е.А. Контраст-индуцированное острое почечное повреждение: современное состояние вопроса. Медицинская визуализация. 2022;26(1):27-39. doi:10.24835/10.24835/1607-0763-1088.

53. Mehran R., Owen R., Chiarito M., Baber U., Sartori S., Cao D., Nicolas J., Pivato C.A., Nardin M., Krishnan P., Kini A., Sharma S., Pocock S., Dangas G. A contemporary simple risk score for prediction of contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: derivation and validation from an observational registry. Lancet. 2021;398(10315):1974–83. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02326-6

54. Landi A., Chiarito M., Branca M., Frigoli E., Gagnor A., Calabrò P., Briguori C., Andò G., Repetto A., Limbruno U., Sganzerla P., Lupi A., Cortese B., Ausiello A., Ierna S., Esposito G., Ferrante G., Santarelli A., Sardella G., Varbella F., Heg D., Mehran R., Valgimigli M.Validation of a contemporary acute kidney injury risk score in patients with acute coronary syndrome. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(15):1873–1886. doi: 10.1016/j.jcin.2023.06.015

55. Giacoppo D., Gargiulo G., Buccheri S., Aruta P., Byrne R.A., Cassese S., Dangas G., Kastrati A., Mehran R., Tamburino C., Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2017;10(5):e004383. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383

56. Qian G., Fu Z., Guo J., Cao F., Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(1):89–96. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.026

57. Brar S.S., Aharonian V., Mansukhani P., Moore N., Shen A.Y., Jorgensen M., Dua A., Short L., Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. Lancet. 2014;383(9931):1814–1823. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60689-9.

58. Yan Y., Ye M., Dong X., Chen Q., Hong H., Chen L., Luo Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by inferior vena cava ultrasonography-guided hydration in chronic heart failure patients. Cardiology. 2021;146(2):187–194. doi: 10.1159/000512434.

59. Fayed A., Hammad A.A., Abdulazim D.O., Hammad H., Amin M., Elhadidy S., Salem M.M., ElAzim I.M.A., Zsom L., Csongradi E., Soliman K.M., Sharaf ElDin U.A. Is the combination of linagliptin and allopurinol better prophylaxis against post-contrast acute kidney injury? A multicenter prospective randomized controlled study. Ren Fail. 2023;45(1):2194434. doi: 10.1080/0886022X.2023.2194434

60. Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N., Grippo G., Ronco C., McCullough P.A., Bellandi F. Bioimpedance-guided hydration for the prevention of contrast-induced kidney injury: the HYDRA study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2880–2889. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.022

61. Moroni F., Baldetti L., Kabali C., Briguori C., Maioli M., Toso A., Brilakis E.S., Gurm H.S., Bagur R., Azzalini L. Tailored versus standard hydration to prevent acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: network meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(13):e021342. doi: 10.1161/JAHA.121.021342

62. Lombardi M., Molisana M., Genovesi E., De Innocentiis C., Limbruno U., Misuraca L., Moretti L., Di Vito L., Renda G., Zimarino M., Di Nicola M., De Caterina R. Urine alkalinisation to prevent contrast-induced acute kidney injury: the prospective, randomised, controlled, open-label TEATE trial. EuroIntervention. 2022;18(7):562–573. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00010.

63. Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., de Waha S., Meyer-Saraei R.,et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med. 2017;377(25):2419–32. doi: 10.1056/NEJMoa1710261.

64. Mariani J., Guedes C., Soares P., Zalc S., Campos C.M., Lopes A.C., Spadaro A.G., Perin M.A., Filho A.E., Takimura C.K., Ribeiro E., Kalil-Filho R., Edelman E.R., Serruys P.W., Lemos P.A. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014;7(11):1287–1293. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.024

65. Freitas R.A.P., Tanajura L.F., Mehran R., hamié D., Chaves A., Centemero M., Braga S., Costa R., Cao D., Sousa A., Feres F., Costa J.R. Jr. Ioxaglate versus iodixanol for the prevention of contrast-induced nephropathy: the IDPC trial. J Invasive Cardiol. 2023;35(6):281–290. doi: 10.25270/jic/21.00249.

66. Andò G., Cortese B., Russo F., Rothenbühler M., Frigoli E., Gargiulo G., et al. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management: AKI-MATRIX. J Am Coll Cardiol. 2017;69(21):2592–2603. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.070

67. Zhang P., Li W.Y., Yang S.C., Fu N.K., Liu X.G., Zhang X., Cong H.L., Lin W.H., Tian F.S., Lu C.Z., Zhang J. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention. Angiology. 2020;71(2):183–188. doi: 10.1177/0003319719841733

68. Bafna A.A., Shah H.C. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced nephropathy - a randomized control trial. Indian Heart J. 2020;72(4):244–247. doi: 10.1016/j.ihj.2020.04.010.

69. Panagiotou A., Trendelenburg M., Heijnen I.A.F.M., Moser S., Bonati L.H., Breidthardt T., Fahrni G., Kaiser C., Jeger R., Osthoff M. A randomized trial of recombinant human C1-esterase-inhibitor in the prevention of contrast-induced kidney injury. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(7):833–842. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.021.

70. Beirne A.M., Mitchelmore O., Palma S., Andiapen M., Rathod K.S., Hammond V., Bellin A., Cooper J., Wright P., Antoniou S., Yaqoob M.M., Naci H., Mathur A., Ahluwalia A., Jones D.A. NITRATE-CIN study: protocol of a randomized (1:1) single-center, UK, double-blind placebo-controlled trial testing the effect of inorganic nitrate on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndromes. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(4):303–309. doi: 10.1177/1074248421000520.

71. Shrivastava A., Nath R.K., Mahapatra H.S., Pandit B.N., Raj A., Sharma A.K., Kumar T., Kuber D., Aggarwal P. Ultra-low contrast PCI vs conventional PCI in patients of ACS with increased risk of CI-AKI (CONSaVE-AKI). Indian Heart J. 2022;74(5):363–368. doi: 10.1016/j.ihj.2022.08.004.

72. Hutcheson J.D., Goettsch C. Cardiovascular calcification heterogeneity in chronic kidney disease. Circ Res. 2023;132(8):993–1012. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321760.

73. Tomey M.I., Sharma S.K. Interventional options for coronary artery calcification. Curr Cardiol Rep. 2016;18(2):12. doi: 10.1007/s11886-015-0691-8.

74. Hennessey B., Messenger J.C., Kirtane A.J., Parikh M., Danenberg H., De Vroey F., Curcio A., Eshuis P., Escaned J. Rationale and design of the dynamic coronary roadmap for contrast reduction (DCR4Contrast) in PCI randomized controlled trial. Am Heart J. 2023;263:151–158. doi: 10.1016/j.ahj.2023.04.004

REFERENCES

1. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Non-ST segment elevation myocardial infarction: results of 2021−2022. Fundamental and Clinical Medicine. 2023;8(1):132-142. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-1-132-142 (In Russian)

2. Alidzhanova K.G., Rzhevskaya O.N., Sagirov M.A., Gazaryan G.A. Prognostic importance of chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome. Russian Sklifosovsky Journal.Emergency Medical Care. 2017;6(2):132-139. doi: 10.23934/2223-9022-2017-6-2132-139(In Russian)

3. Evseeva MV, Karetnikova VN, Barbarash OL. Renal dysfunction in patients with myocardial infarction concurrent with type 2 diabetes mellitus. Therapeutic Archive. 2015;87(1):105 108. doi:10.17116/terarkh2015871105-108. (In Russian)

4. Karetnikova V. N., Kalaeva V. V., Evseeva M. V., Osokina A.V., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V., Shafranskaia K.S., Zykov M.V., Barbarash O.L.The role of chronic kidney disease in assessing the risk of an unfavorable course of the hospital period of myocardial infarction with ST segment elevation. Therapeutic Archive. 2016;88(6):26-32. doi:10.17116/terarkh201688626-32(In Russian)

5. Bagai A., Lu D., Lucas J., Goyal A., Herzog C.A., Wang T.Y., Goodman S.G., Roe M.T.Temporal Trends in Utilization of Cardiac Therapies and Outcomes for Myocardial Infarction by Degree of Chronic Kidney Disease: A Report From the NCDR Chest Pain-MI Registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010394. doi: 10.1161/JAHA.118.010394.

6. Rzhevskaya O.N., Moiseyeva A.Y., Esaulenko A.N., Pinchuk A.V., Alidzhanova Kh.G. Chronic Kidney Disease and Myocardial Infarction. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care". 2022;11(1):104-118. doi: 10.23934/2223-9022-2022-11-1-104-118 (In Russian)

7. Khalikov A.A., Kuznetsov K.O., Iskuzhina L.R., Khalikova L.V. Forensic aspects of sudden autopsy-negative cardiac death. Forensic Medical Expertise. 2021;64(3):59 63 doi:10.17116/sudmed20216403159 (In Russian)

8. Kühn A., van der Giet M., Kuhlmann M.K., Martus P., Mielke N., Ebert N., Schaeffner E.S. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. Am J Kidney Dis. 2021;77(3):386-396. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.015.

9. Gulati M., Levy P.D., Mukherjee D., Amsterdam E., Bhatt D.L., Birtcher K.K., Blankstein R., Boyd J., Bullock-Palmer R.P., Conejo T., Diercks D.B., Gentile F., Greenwood J.P., Hess E.P., Hollenberg S.M., Jaber W.A., Jneid H., Joglar J.A., Morrow D.A., O'Connor R.E., Ross M.A., Shaw L.J. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;144(22):368-454. doi: 10.1161/CIR.0000000000001029.

10. Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers ofheart and vascular lesions in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, correction possibilities. Klinicheskaya meditsina. 2021;99(4):245-258. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258 (In Russian)

11. Banerjee D., Perrett C., Banerjee A. Troponins, Acute Coronary Syndrome and Renal Disease: From Acute Kidney Injury Through End-stage Kidney Disease. Eur Cardiol. 2019;14(3):187-190. doi: 10.15420/ecr.2019.28.2

12. Chaulin AM, Karslyan LS, Duplyakov DV. Non-Coronarogenic Causes of Increased Cardiac Troponins in Clinical Practice. Journal of Clinical Practice. 2019;10(4):81-93. doi: 10.17816/ clinpract16309(In Russian)

13. Braghieri L., Badwan O.Z., Skoza W., Fares M., Menon V. Evaluating troponin elevation in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome. Cleve Clin J Med. 2023;90(8):483-489. doi: 10.3949/ccjm.90a.23012.

14. Vorobyev E.A., Galkina O.V., Zubina I.M., Bogdanova E.O., Levy`kina E.N., Kucher A.G. Application of myocardial damage and heart failure biomarkers in preventive and early diagnosis of aki in acute coronary syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg). 2020;24(6):28-39. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-6-28-39 (In Russian)

15. Turakhia M.P., Blankestijn P.J., Carrero J., Clase C.M., Deo R., Herzog Ch.A., Kasner S.E., Passman R.S., Pecoits-Filho R., Reinecke H., Shrof G.R., Zareba W., Cheung M., Wheeler D.C., Wanner Ch., Winkelmayer W.C. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (kdigo) controversies conference. Nephrology (Saint-Petersburg). 2019;23(2):18-40. doi: 10.24884/1561-6274-2019-23-2-18-40 (In Russian)

16. Alvin M.D., Jaffe A.S., Ziegelstein R.C., Trost J.C. Eliminating Creatine Kinase-Myocardial Band Testing in Suspected Acute Coronary Syndrome: A Value-Based Quality Improvement. JAMA Intern Med. 2017;177(10):1508-1512. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3597.

17. Korzukhin A.Yu., Yuldoshev J.R., Troshina A.A., Khuramshina L.R., Guzarik V.N., Dyrnaeva A.D., Safin L.F., Nurislamov A.F., Enikeev I.M., Shaizhanova A.A., Natalenko A.A., Nodirov M.N. Type 2 myocardial infarction: diagnostic and therapeutic difficulties in modern cardiology. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3):84-97. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-3-84-97 (In Russian)

18. Laureano-Phillips J., Robinson R.D., Aryal S., Blair S., Wilson D., Boyd K., Schrader C.D., Zenarosa N.R., Wang H. HEART Score Risk Stratification of Low-Risk Chest Pain Patients in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. 2019;74(2):187-203. doi: 10.1016/j.annemergmed.2018.12.010.

19. Shafi S., Saleem M., Anjum R., Abdullah W., Shafi T. ECG Abnormalities In Patients With Chronic Kidney Disease. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2017;29(1):61-64.

20. Hira R.S. Care of Patients With Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndrome: Improved, But Not Good Enough. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e011254. doi: 10.1161/JAHA.118.011254.

21. Kim Y.H., Her A.Y., Jeong M.H., Kim B.K., Hong S.J., Lee S.J., Ahn C.M., Kim J.S., Ko Y.G., Choi D., Hong M.K., Jang Y. Two-year outcomes between ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease undergoing newer-generation drug-eluting stent implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(4):1022-1037. doi: 10.1002/ccd.30049.

22. Nakano M., Ogata N. Is "Renalism" No Longer an Obstacle to Angiography and Intervention in Patients With Chronic Kidney Disease? Circ J. 2022;86(5):797-798. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0141.

23. Bansal N., Zelnick L.R., Scherzer R., Estrella M., Shlipak M.G. Risk Factors and Outcomes Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction in People With Chronic Kidney Disease. Circ Heart Fail. 2024;17(5):e011173. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011173.

24. Weisbord S.D., Palevsky P.M., Kaufman J.S., Wu H., Androsenko M., Ferguson R.E., Parikh C.R., Bhatt D.L., Gallagher M.; PRESERVE Trial Investigators. Contrast-Associated Acute Kidney Injury and Serious Adverse Outcomes Following Angiography. J Am Coll Cardiol. 2020;75(11):1311-1320. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.023

25. Wilson T.A., Hazlewood G.S., Sajobi T.T., Wilton S.B., Pearson W.E., Connolly C., Javaheri P.A., Finlay J.L., Levin A., Graham M.M., Tonelli M., James M.T. Preferences of patients with chronic kidney disease for invasive versus conservative treatment of acute coronary syndrome: a discrete choice experiment. J Am Heart Assoc. 2023;12(6):e028492. doi:10.1161/JAHA.122.028492

26. Washam J.B., Herzog C.A., Beitelshees A.L., Cohen M.G., Henry T.D., Kapur N.K., Mega J.L., Menon V., Page R.L. 2nd, Newby L.K.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(12):1123–1149. doi: 10.1161/CIR.0000000000000183

27. Urban P., Mehran R., Colleran R., Angiolillo D.J., Byrne R.A., Capodanno D., Cuisset T., Cutlip D., Eerdmans P., et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circulation. 2019;140(3):240–261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040167.

28. Stefanini G.G., Briguori C., Cao D., Baber U., Sartori S., Zhang Z., et al. Ticagrelor monotherapy in patients with chronic kid- ney disease undergoing percutaneous coronary intervention: TWILIGHT-CKD. Eur Heart J. 2021;42(45):4683–4693. doi: 10.1093/eurheartj/ehab533

29. Kokozheva M.A., Mardanov B.U., Mamedov M.N. Acute coronary syndrome in diabetes mellitus: features of pathogenesis, course and therapy. Russian Journal of Preventive Medicine. 2021;24(2):89-96. doi: 10.17116/profmed20212402189(In Russian)

30. Gao C., Tomaniak M., Takahashi K., Kawashima H., Wang R., Hara H., Ono M., Montalescot G., Garg S., Haude M., Slagboom T., Vranckx P., Valgimigli M., Windecker S., van Geuns R.J., Hamm C., Steg P.G., Onuma Y., Angiolillo D.J., Serruys P.W. Ticagrelor monotherapy in patients with concomitant diabetes mellitus and chronic kidney disease: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS trial. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):179. doi: 10.1186/s12933-020-01153-x

31. Guskova E.V., Panchenko E.P., Komarov A.L., Dobrovolsky A.B., Samko A.N. Residual platelet reactivity to ADP and the risk of bleeding in stable chd patients receiving double antiplatelet therapy for elective percutaneous coronary intervention. Russian Journal of Cardiology. 2015;(3):35-42. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-35-42 (In Russian)

32. Guo Y., Zhang Y., Zhao J., Wu L., Yu Z., He D., Huang H., Luo X. Impact of Diabetes on Platelet Function in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Dual Antiplatelet Therapy. Front Neurol. 2021;12:712024. doi: 10.3389/fneur.2021.712024.

33. Berger M., Dressel A., Kleber M.E., März W., Hellstern P., Marx N., Schütt K. Platelet Reactivity and Cardiovascular Mortality Risk in the LURIC Study. J Clin Med. 2023;12(5):1913. doi: 10.3390/jcm12051913.

34. Shoji S., Sawano M., Sandhu A.T., Heidenreich P.A., Shiraishi Y., Ikemura N., Ueno K., Suzuki M., Numasawa Y., Fukuda K., Kohsaka S. Ischemic and Bleeding Events Among Patients With Acute Coronary Syndrome Associated With Low-Dose Prasugrel vs Standard-Dose Clopidogrel Treatment. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202004. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2004.

35. Mullen L., Meah M.N., Elamin A., Aggarwal S., Shahzad A., Shaw M., Hasara J., Rashid M., Fisher M., Ali T., Patel B., Ding W.Y., Grainger R., Heseltine T., Kirmani B.H., Obeidat M., Kasolo Y., Thatchil J., Khand A. Risk of Major Bleeding With Potent Antiplatelet Agents After an Acute Coronary Event: A Comparison of Ticagrelor and Clopidogrel in 5116 Consecutive Patients in Clinical Practice. J Am Heart Assoc. 2021;10(8):e019467. doi: 10.1161/JAHA.120.019467.

36. Rymer J.A., Kaltenbach L.A., Doll J.A., Messenger J.C., Peterson E.D., Wang T.Y. Safety of dual-antiplatelet therapy

after myocardial infarction among patients with chronic kidney disease. J Am Heart Assoc. 2019;8(10): e012236. doi: 10.1161/JAHA.119.012236

37. Crea F. Challenges of antithrombotic treatment in high-risk populations and a fond farewell to CKMB. Eur Heart J. 2021;42(23):2221-2224. doi: 10.1093/eurheartj/ehab345

38. Mavrakanas T.A., Chatzizisis Y.S., Gariani K., Kereiakes D.J., Gargiulo G., Helft G., Gilard M., Feres F., Costa R.A., Morice M.C., Georges J.L., Valgimigli M., Bhatt D.L., Mauri L., Charytan D.M. Duration of dual antiplatelet therapy in patients with CKD and drug-eluting stents: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(6):810–22. doi: 10.2215/CJN.12901018

39. Ying S, Li X. Renal insufficiency and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2021;327:36. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.054.

40. Rosenthal N., Xiao Z., Kartashov A., Levorsen A., Shah B.R. Comparative Effectiveness and Costs of Enoxaparin Monotherapy Versus Unfractionated Heparin Monotherapy in Treating Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiovasc Drugs. 2021;21(1):93-101. doi: 10.1007/s40256-020-00419-9.

41. Pinto C.A., Chua G.N., Bridges J.F.P., Brookes E., Hyacinthe J., Tervonen T. Comparing Patient Preferences for Antithrombotic Treatment During the Acute and Chronic Phases of Myocardial Infarction: A Discrete-Choice Experiment. Patient. 2022;15(2):255-266. doi: 10.1007/s40271-021-00548-6.

42. Weerasaksanti A., Siwamogsatham S., Kunlamas Y., Bunditanukul K. Factors associated with bleeding events from enoxaparin used for patients with acute coronary syndrome. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):243. doi: 10.1186/s12872-023-03278-9.

43. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., Casey D.E. Jr., Ganiats T.G., Holmes D.R. Jr., Jaffe A.S., Jneid H., Kelly R.F., Kontos M.C., Levine G.N., Liebson P.R., Mukherjee D., Peterson E.D., Sabatine M.S., Smalling R.W., Zieman S.J. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation. 2014;130(25):344–426. doi: 10.1161/CIR.0000000000000134.

44. Shaikh S.A., Regal R.E. Dosing of enoxaparin in renal impairment. P T. 2017;42(4):245–249.

45. Melloni C., Peterson E.D., Chen A.Y., Szczech L.A., Newby L.K., Harrington R.A., Gibler W.B., Ohman E.M., Spinler S.A., Roe M.T., Alexander K.P.Cockcroft-Gault versus modification of diet in renal disease: importance of glomerular filtration rate formula for classification of chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):991–996. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.045.

46. Natanzon S.S., Matetzky S., Beigel R., Iakobishvili Z., Goldenberg I., Shechter M.; Acute Coronary Syndrome Israel Survey (ACSIS) investigators.Statin therapy among chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome. Atherosclerosis. 2019;286:14–19. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.002

47. Shimada T., Osakada K., Okabe K., Shima Y., Eguchi H., Habara S., Tada T., Taguchi Y., Ikuta A., Takamatsu M., Murai R., Miura K., Ohya M., Amano H., Kubo S., Tanaka H., Maruo T., Fuku Y., Katoh H., Goto T., Kadota K. Impact of high-dose statin on cardiovascular outcomes in real-world patients with ST-elevation acute myocardial infarction. Heart Vessels. 2021;36(3):297-307. doi: 10.1007/s00380-020-01696-9.

48. Kang M.H., Kim W., Kim J.S., Jeong K.H., Jeong M.H., Hwang J.Y., Hur S.H., Hwang H.S. Hydrophilic Versus Lipophilic Statin Treatments in Patients With Renal Impairment After Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2022;11(11):e024649. doi: 10.1161/JAHA.121.024649.

49. Morita T., Morimoto S., Nakano C., Kubo R., Okuno Y., Seo M., Someya K., Nakahigashi M., Ueda H., Toyoda N., Kusabe M., Jo F., Takahashi N., Iwasaka T., Shiojima I. Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease. Intern Med. 2014;53(4):307–314. doi: 10.2169/internalmedicine.53.0649

50. Igweonu-Nwakile E.O., Ali S., Paul S., Yakkali S., Teresa Selvin S., Thomas S., Bikeyeva V., Abdullah A., Radivojevic A., Abu Jad A.A., Ravanavena A., Ravindra C., Balani P. A systematic review on the safety and efficacy of PCSK9 inhibitors in lowering cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. Cureus. 2022;14(9):e29140. doi: 10.7759/cureus.29140.

51. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S., Bates E.R., Beckie T.M., Bischoff J.M.,et al. 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. Circulation. 2022;145(3):18–114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001038

52. Sinitsin V.E., Filatova D.A., Mershina E.A. Contrast-induced acute renal injury: the modern state of issue. Medical Visualization. 2022;26(1):27-39. doi:10.24835/10.24835/1607-0763-1088. (In Russian)

53. Mehran R., Owen R., Chiarito M., Baber U., Sartori S., Cao D., Nicolas J., Pivato C.A., Nardin M., Krishnan P., Kini A., Sharma S., Pocock S., Dangas G. A contemporary simple risk score for prediction of contrast-associated acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: derivation and validation from an observational registry. Lancet. 2021;398(10315):1974–83. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02326-6

54. Landi A., Chiarito M., Branca M., Frigoli E., Gagnor A., Calabrò P., Briguori C., Andò G., Repetto A., Limbruno U., Sganzerla P., Lupi A., Cortese B., Ausiello A., Ierna S., Esposito G., Ferrante G., Santarelli A., Sardella G., Varbella F., Heg D., Mehran R., Valgimigli M.Validation of a contemporary acute kidney injury risk score in patients with acute coronary syndrome. JACC Cardiovasc Interv. 2023;16(15):1873–1886. doi: 10.1016/j.jcin.2023.06.015

55. Giacoppo D., Gargiulo G., Buccheri S., Aruta P., Byrne R.A., Cassese S., Dangas G., Kastrati A., Mehran R., Tamburino C., Capodanno D. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28 240 patients. Circulation: Cardiovascular Interventions. 2017;10(5):e004383. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004383

56. Qian G., Fu Z., Guo J., Cao F., Chen Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by central venous pressure-guided fluid administration in chronic kidney disease and congestive heart failure patients. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(1):89–96. doi: 10.1016/j.jcin.2015.09.026

57. Brar S.S., Aharonian V., Mansukhani P., Moore N., Shen A.Y., Jorgensen M., Dua A., Short L., Kane K. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. Lancet. 2014;383(9931):1814–1823. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60689-9.

58. Yan Y., Ye M., Dong X., Chen Q., Hong H., Chen L., Luo Y. Prevention of contrast-induced nephropathy by inferior vena cava ultrasonography-guided hydration in chronic heart failure patients. Cardiology. 2021;146(2):187–194. doi: 10.1159/000512434.

59. Fayed A., Hammad A.A., Abdulazim D.O., Hammad H., Amin M., Elhadidy S., Salem M.M., ElAzim I.M.A., Zsom L., Csongradi E., Soliman K.M., Sharaf ElDin U.A. Is the combination of linagliptin and allopurinol better prophylaxis against post-contrast acute kidney injury? A multicenter prospective randomized controlled study. Ren Fail. 2023;45(1):2194434. doi: 10.1080/0886022X.2023.2194434

60. Maioli M., Toso A., Leoncini M., Musilli N., Grippo G., Ronco C., McCullough P.A., Bellandi F. Bioimpedance-guided hydration for the prevention of contrast-induced kidney injury: the HYDRA study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2880–2889. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.022

61. Moroni F., Baldetti L., Kabali C., Briguori C., Maioli M., Toso A., Brilakis E.S., Gurm H.S., Bagur R., Azzalini L.

Tailored versus standard hydration to prevent acute kidney injury after percutaneous coronary intervention: network meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(13):e021342. doi: 10.1161/JAHA.121.021342

62. Lombardi M., Molisana M., Genovesi E., De Innocentiis C., Limbruno U., Misuraca L., Moretti L., Di Vito L., Renda G., Zimarino M., Di Nicola M., De Caterina R. Urine alkalinisation to prevent contrast-induced acute kidney injury: the prospective, randomised, controlled, open-label TEATE trial. EuroIntervention. 2022;18(7):562–573. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00010.

63. Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., de Waha S., Meyer-Saraei R.,et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. N Engl J Med. 2017;377(25):2419–32. doi: 10.1056/NEJMoa1710261.

64. Mariani J., Guedes C., Soares P., Zalc S., Campos C.M., Lopes A.C., Spadaro A.G., Perin M.A., Filho A.E., Takimura C.K., Ribeiro E., Kalil-Filho R., Edelman E.R., Serruys P.W., Lemos P.A. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014;7(11):1287–1293. doi: 10.1016/j.jcin.2014.05.024

65. Freitas R.A.P., Tanajura L.F., Mehran R., hamié D., Chaves A., Centemero M., Braga S., Costa R., Cao D., Sousa A., Feres F., Costa J.R. Jr. Ioxaglate versus iodixanol for the prevention of contrast-induced nephropathy: the IDPC trial. J Invasive Cardiol. 2023;35(6):281–290. doi: 10.25270/jic/21.00249.

66. Andò G., Cortese B., Russo F., Rothenbühler M., Frigoli E., Gargiulo G., et al. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management: AKI-MATRIX. J Am Coll Cardiol. 2017;69(21):2592–2603. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.070

67. Zhang P., Li W.Y., Yang S.C., Fu N.K., Liu X.G., Zhang X., Cong H.L., Lin W.H., Tian F.S., Lu C.Z., Zhang J. Preventive effects of nicorandil against contrast-induced nephropathy in patients with moderate renal insufficiency undergoing percutaneous coronary intervention. Angiology. 2020;71(2):183–188. doi: 10.1177/0003319719841733

68. Bafna A.A., Shah H.C. Remote ischemic preconditioning for prevention of contrast-induced nephropathy - a randomized control trial. Indian Heart J. 2020;72(4):244–247. doi: 10.1016/j.ihj.2020.04.010.

69. Panagiotou A., Trendelenburg M., Heijnen I.A.F.M., Moser S., Bonati L.H., Breidthardt T., Fahrni G., Kaiser C., Jeger R., Osthoff M. A randomized trial of recombinant human C1-esterase-inhibitor in the prevention of contrast-induced kidney injury. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(7):833–842. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.021.

70. Beirne A.M., Mitchelmore O., Palma S., Andiapen M., Rathod K.S., Hammond V., Bellin A., Cooper J., Wright P., Antoniou S., Yaqoob M.M., Naci H., Mathur A., Ahluwalia A., Jones D.A. NITRATE-CIN study: protocol of a randomized (1:1) single-center, UK, double-blind placebo-controlled trial testing the effect of inorganic nitrate on contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndromes. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2021;26(4):303–309. doi: 10.1177/1074248421000520.

71. Shrivastava A., Nath R.K., Mahapatra H.S., Pandit B.N., Raj A., Sharma A.K., Kumar T., Kuber D., Aggarwal P. Ultra-low contrast PCI vs conventional PCI in patients of ACS with increased risk of CI-AKI (CONSaVE-AKI). Indian Heart J. 2022;74(5):363–368. doi: 10.1016/j.ihj.2022.08.004.

72. Hutcheson J.D., Goettsch C. Cardiovascular calcification heterogeneity in chronic kidney disease. Circ Res. 2023;132(8):993–1012. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321760.

73. Tomey M.I., Sharma S.K. Interventional options for coronary artery calcification. Curr Cardiol Rep. 2016;18(2):12. doi: 10.1007/s11886-015-0691-8.

74. Hennessey B., Messenger J.C., Kirtane A.J., Parikh M., Danenberg H., De Vroey F., Curcio A., Eshuis P., Escaned J. Rationale and design of the dynamic coronary roadmap for contrast reduction (DCR4Contrast) in PCI randomized controlled trial. Am Heart J. 2023;263:151–158. doi: 10.1016/j.ahj.2023.04.004

Для цитирования: *Живцова Н.Ю., Брежнева Е.М., Лысенко А.А., Мустафина Г.Р., Сабитов Д.М., Галлямова Э.Р., Герман А.В., Родионов И.А., Криулькин В.А., Сабри С., Ибрагимова П.Р., Аведикян Э.К. Проблемы диагностики и лечения острого коронарного синдрома у пациентов с хронической болезнью почек. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 120-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-120-135*

To cite: *Zhivtsova N.Yu., Brezhneva E.M., Lysenko A.A., Mustafina G.R., Sabitov D.M., Gallyamova E.R., German A.V., Rodionov I.A., Kriulkin V.A., Sabri S., Ibragimova P.R., Avedikyan E. K. Problems of diagnosis and treatment of acute coronary syndrome in patients with chronic kidney disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 120-135. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-120-135*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СПОНТАННОЙ ДИССЕКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

И.А. Цыбин[1], А.Г. Хомутков[2], К.Р. Насырова[3], К.Н. Игбаева[3], А.Г. Муллахметов[3], С.А. Пашаева[4], С.Р. Тагиева[5], А.А. Дзюбан[1], И.И. Шайхутдинова[3], Х.И. Костоева[4], А.Р. Мусаева[6], А.Ф. Гайнетдинова[3], И.А. Ахметшин[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, 6, Оренбург, Российская Федерация, 460014; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону, Российская Федерация, 344022; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100; [6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000

Основные положения

• Спонтанная диссекция коронарных артерий признана важной причиной острого инфаркта миокарда, особенно у женщин молодого и среднего возраста. Полигенная оценка в настоящее время ограничена из-за отсутствия разнообразия в большинстве крупных исследований, посвященных данному заболеванию, которые, как правило, имеют значительный уклон в сторону пациентов европейского происхождения или включают исключительно лиц европейского происхождения. Необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных и разнообразных по происхождению популяций, чтобы лучше понять различные сосудистые биологические механизмы, лежащие в основе спонтанной диссекции коронарных артерий и ишемической болезни сердца как двух различных причин острого инфаркта миокарда.

Резюме

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) признана важной причиной острого инфаркта миокарда (ОИМ), особенно у женщин молодого и среднего возраста. Результаты исследований показали сложную генетическую архитектуру, лежащую в основе СДКА, при этом определенную роль играют варианты с различными размерами эффекта. Цель исследования – проанализировать современную литературу, посвященную генетическим и клиническим факторам СДКА, выделяя те уникальные факторы, которые отличают СДКА от атеросклеротических поражений, приводящих к ОИМ. Поиск первоисточников проводился в электронных базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar. При выявлении как редких, так и распространенных генетических вариаций у пациентов с данной патологией определено большое разнообразие потенциальных генетических механизмов, связанных с эндотелиальными клетками, внеклеточным матриксом и каскадом свертывания крови. Генетическое исследование СДКА продемонстрировало важные положительные связи между этим заболеванием и другими системными артериопатиями, а также отрицательные связи с ишемической болезнью сердца и ИМ. Полученные результаты привели к появлению нового клинического и генетического спектра ОИМ, который может иметь важное значение при лечении ОИМ, особенно у молодых женщин.

Для корреспонденции: *Илья Александрович Цыбин, aonext@mail.ru; адрес: ул. Советская, 6, Оренбург, Российская Федерация, 460014*
Corresponding author: *Ilya A. Tsybin, aonext@mail.ru; address: 6, Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000*

Ключевые слова Спонтанная диссекция коронарных артерий • Патогенез • Генетика • Инфаркт миокарда • Генетический профиль • Генетическое тестирование • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: *02.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *15.08.2024;* ***принята к печати:*** *03.09.2024*

GENETIC FEATURES OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION: POTENTIAL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES

I.A. Tsybin[1], A.G. Khomutkov[2], K.R. Nasyrova[3], K.N. Igbaeva[3], A.G. Mullakhemetov[3], S.A. Pashaeva[4], S.R. Tagieva[5], A.A. Dzyuban[1], I.I. Shaikhutdinova[3], Kh.I. Kostoeva[4], A.R. Musaeva[6], A.F. Gainetdinova[3], I.A. Akhmetshin[3]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 6, Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Ostrovityanova St., Moscow 117997; [3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, Lenin St., Ufa, Russian Federation, 450008; [4] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022; [5] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Litovskaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100; [6] 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

Highlights

• Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is recognized as an important cause of acute myocardial infarction (AMI), especially in young and middle-aged women. Polygenic assessment is currently limited due to the lack of diversity in most large-scale SCAD studies, which tend to have a significant bias towards patients of European origin or study exclusively individuals of European origin. Further studies involving larger and more diverse populations are needed to better understand the various vascular biological mechanisms underlying SCAD and CHD as two different causes of AMI.

Abstract Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is recognized as an important cause of acute myocardial infarction (AMI), especially in young and middle-aged women. Studies have revealed the complex genetic architecture underlying SCAD, with variants with different effect sizes playing a role. The purpose of the study is to analyze the current literature on the genetic and clinical factors of SCAD, highlighting those unique factors that distinguish SCAD from atherosclerotic lesions leading to AMI. The primary sources were searched in the electronic databases PubMed, eLibrary and Google Scholar. When identifying both rare and common genetic variations in patients with this pathology, a wide variety of potential genetic mechanisms associated with endothelial cells, extracellular matrix and blood coagulation cascade were revealed. A genetic study of DMCA has revealed important positive links between this disease and other systemic arteriopathies, as well as striking negative links with coronary heart disease and MI. The results have led to the emergence of a new clinical and genetic spectrum of AMI, which may be important for the treatment of AMI, especially in young female patients.

Keywords Spontaneous coronary artery dissection • Pathogenesis • Genetics • Myocardial infarction • Genetic profile • Genetic testing • Coronary heart disease

Received: *02.07.2024;* ***received in revised form:*** *15.08.2024;* ***accepted:*** *03.09.2024*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ОИМ – острый инфаркт миокарда
СДКА – спонтанная диссекция коронарных артерий
ФМД – фибромышечная дисплазия

Введение

Спонтанная диссекция коронарных артерий (СДКА) признана важной причиной острого инфаркта миокарда (ОИМ), особенно у женщин молодого и среднего возраста [1]. В отличие от типичных атеросклеротических механизмов ишемической болезни сердца (ИБС) СДКА представляет собой атравматичное расслоение стенки коронарной артерии и связанное с этим образование интрамуральной гематомы, которая впоследствии нарушает кровоток в коронарной артерии. Однако клиническая картина также включает боль в груди и признаки повреждения миокарда, такие как повышение активности сердечных ферментов, что вполне ожидаемо при ОИМ, вызванном ИБС [2]. Несмотря на то что на СДКА приходится до 22–35% всех случаев ОИМ у женщин в возрасте до 50 лет [3], данная патология долгое время оставалась малоизученной в кардиологии. Однако за последние несколько лет улучшение знаний об этом заболевании привело к резкому увеличению числа диагнозов СДКА и количества клинических исследований, соответственно, понимание генетической основы СДКА значительно улучшилось [4, 5].

Результаты исследований показали сложную генетическую архитектуру, лежащую в основе СДКА, при этом определенную роль играют варианты генов с различным эффектом. Примечательно, что имеются доказательства того, что определенные генетические факторы, ассоциированные с СДКА, имеют обратную связь с более частым развитием атеросклероза коронарных артерий (поскольку было показано, что некоторые варианты, связанные с повышенным риском развития СДКА, также ассоциированы с более низким риском развития атеросклероза коронарных артерий). Эти данные подтверждают обратную генетическую связь между СДКА и атеросклерозом, что подчеркивает различие в молекулярном патогенезе, несмотря на сходство клинических проявлений, между ОИМ, вызванным СДКА и атеросклеротическим поражением коронарных артерий [6].

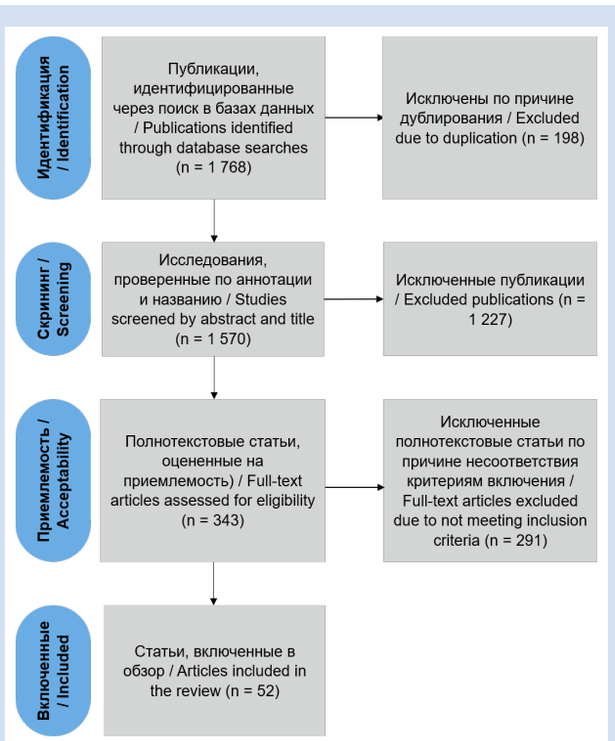
Цель исследования – проанализировать современную литературу, посвященную генетическим и клиническим факторам СДКА, выделяя те уникальные факторы, которые отличают СДКА от атеросклеротических поражений, приводящих к ОИМ.

Отбор источников

Поиск первоисточников проводился в электронных базах данных PubMed, eLibrary и Google Scholar. Поисковые запросы включали следующие ключевые слова и их сочетания: «спонтанная диссекция коронарных артерий», «патогенез», «генетика», «инфаркт миокарда», «генетический профиль», «генетическое тестирование», «ишемическая болезнь сердца», spontaneous coronary artery dissection, pathogenesis, genetics, myocardial infarction, genetic profile, genetic testing, coronary heart disease. Временной интервал поиска: с момента основания соответствующей базы данных по май 2024 г. После проведения идентификации, до этапа скрининга, исключали дубликаты. На этапе скрининга авторы анализировали названия и аннотации обнаруженных статей на соответствие теме настоящего обзора, а также на наличие полнотекстового варианта; тезисы и письма в редакции научных журналов исключали на этом этапе. На приемлемость оценивали 343 полнотекстовые статьи, критериями включения явились: публикация на русском или английском языках; оригинальные научные статьи и обзоры, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, содержащие вышеописанные ключевые слова. В конечном итоге в настоящей обзор было включено 52 первоисточника. Алгоритм отбора проиллюстрирован на *рисунке*.

Результаты и обсуждение

Диагноз СДКА чаще всего ставят во время коронарографии, и в последние десятилетия использование методов внутрикоронарной визуализации, таких как оптическая когерентная томография или внутрисосудистое ультразвуковое исследование, наряду с ангиографической классификацией, специфичной для СДКА, способствовало более точной диагностике заболевания [7–9]. В частности, значительно улучшилась возможность отличать ангиографические признаки СДКА от атеросклеротических поражений. С появлением этих новых диагностических средств многое стало известно об эпидемиологии, клинических особенностях и пато-



Алгоритм отбора первоисточников
Study algorithm for selecting primary sources

физиологии СДКА. Пациентами с СДКА чаще являются молодые женщины с меньшим количеством общепринятых факторов риска развития атеросклероза по сравнению с общей популяцией, у которой диагностирован ОИМ по любой причине [10]. Важно отметить, что для пациентов с СДКА характерна более низкая заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) [11]. Сопутствующие клинические факторы, которые могут быть потенциальными триггерами развития СДКА, включают гипертонию, интенсивные изометрические нагрузки, эмоциональные и физические стрессоры, беременность и перипартальный период [12].

СДКА ассоциируется с экстракоронарными артериопатиями, в первую очередь с фибромышечной дисплазией (ФМД). Встречающаяся примерно у 40–50% людей с СДКА [13], ФМД представляет собой неатеросклеротическую артериопатию, которая прежде всего поражает артерии среднего размера в различных артериальных руслах и приводит к целому ряду сосудистых осложнений, включая стенозы, аневризмы и расслоения [14]. У пациентов с СДКА ФМД была обнаружена в 52% случаев [15]. По разным оценкам, в настоящее время ФМД страдают примерно 3,3% населения США, причем 90% пациентов составляют женщины [16]. Как и ожидалось, общие симптомы у пациентов с ФМД (такие как мигрень и шум в ушах) часто наблюдаются у лиц с диагнозом СДКА [17]. Высокая распространенность вышеупомянутых экстракоронарных аномалий позволяет предположить, что СДКА лучше всего рассматривать как первоначальное проявление основной системной артериопатии, которая влияет как на клиническое ведение, так и на исходы [18].

Хотя аспекты патогенеза СДКА остаются неизвестными, существует несколько рабочих гипотез относительно этиологии заболевания. Современные данные подтверждают предположение о том, что наличие основной артериопатии приводит к ослаблению или хрупкости коронарных артерий, которые подвержены расслоению у таких пациентов при воздействии различных факторов [19]. С целью лучшего понимания механизма развития СДКА и потенциальной системной артериопатии, лежащей в ее основе, достижения в области генетики позволили обнаружить несколько ассоциированных вариантов СДКА. Генетические факторы, зависящие от пола, также важны для понимания женской природы СДКА, поскольку роль таких факторов в развитии гипертонии и артериальной дисплазии является областью активного изучения [20]. Генетические исследования пролили свет на взаимосвязь СДКА, ФМД и других редких сосудистых синдромов (например, заболевания соединительной ткани), а также продемонстрировали на молекулярном уровне обратную связь СДКА и ИБС и, таким образом, позволили улучшить знания о генетическом спектре ОИМ.

Редкие генетические вариации СДКА

У небольшого числа лиц СДКА может быть ассоциирована с редкими вариантами генов, связанных с менделевскими формами артериальных заболеваний. Используя метод целенаправленного секвенирования, A. Verstraeten и соавт. оценили 25 генов у 179 с СДКА, ассоциированных с синдромными и несиндромными формами аневризмы и диссекции грудной аорты. Так, у 10,6% пациентов варианты были помечены как патогенные в соответствии с предикторами *in silico* [21]. Согласно клиническим стандартам и рекомендациям ACMG эти варианты были классифицированы как патогенные (P), вероятно патогенные (LP) и варианты неопределенной значимости (VUS), причем большинство из них были обозначены как VUS. Редкие варианты генов, ассоциированных с синдромом Лойса – Дитца (*TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3*), встречались реже в когорте СДКА по сравнению с общей популяцией, тем не менее *SMAD2* при раздельной оценке присутствовал в 0,8% случаев СДКА по сравнению с 0,1% случаев общей популяции. Это исследование также показало редкие варианты с признаками патогенности в *COL3A1* (связанный с синдромом Элерса – Данлоса сосудистого типа), *LOX* (семейная аневризма и расслоение грудной аорты) и *FLNA* (нарушения, связанные с миграцией нейронов) [21]. Ни у одного пациента с вариантами P или LP в этих генах не было выявлено патогенных изменений, ожидаемые клинические проявления, связанные с этими расстройствами, позволяют предположить, что СДКА может быть частью более широкого фенотипического спектра, чем считалось ранее. В исследовании 7 568 пациентов с известным или предполагаемой генетически обусловленной диссекции грудной аорты определено только 11 (0,15%) пациентов с СДКА. Большинство пациентов были женщинами, и патогенные варианты были идентифицированы в генах *COL3A1, FBN1, TGFBR1, TGFBR2 и PRKG1* [22].

K.J. Carss и соавт. провели полноэкзомное секвенирование 384 индивидуумов с СДКА и выявили 14 (3,6%) индивидуумов, у которых были клинически зарегистрированные патогенные варианты в общей сложности в 7 генах: *PKD1* (n = 5), *COL3A1* (n = 2), *SMAD3* (n = 2), *TGFB2* (n = 2), *LOX* (n = 1), *MYLK* (n = 1) и *YY1AP1* (n = 1) [23]. Этот результат согласуется с более ранними исследованиями, в которых примерно у 5% пациентов с СДКА, прошедших клиническое генетическое тестирование, были обнаружены патогенные варианты в генах, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани [24]. Авторы исследовании, в которых оценивались лица с признаками высокого риска развития СДКА, выявили несколько более высокий процент редких вариантов генов с признаками патогенности. В группе из 94 человек с перипартальной

СДКА, рецидивирующей СДКА или артериопатией в семейном анамнезе у 21,3% пациентов был установлен редкий вариант, помеченный как опасный в результате анализа *in silico*, при этом у 4 человек обнаружен вариант, соответствовавший клиническим критериям патогенности согласно ACMG [25]. В рамках данного исследования редкие варианты были дополнены генами, связанными с сосудистыми заболеваниями соединительной ткани, в частности геном COL3A1. Кроме того, как и в предыдущих исследованиях, было проведено комплексное тестирование генов, ассоциированных с синдромом Лойса – Дитца: *TGFBR1, TGFBR2, SMAD2, SMAD3, TGFB2, TGFB3* [21,25]. Также были выявлены дополнительные редкие варианты генов *ADAMTSL4* и *LRP1*, но не *PHACTR1*. Это указывает на приоритетность генов на основе статистического анализа экспрессии генов в тканях на уровне матричной РНК в предыдущих исследованиях общегеномной ассоциации. Среди дополнительной когорты из 91 неродственного спорадического случая СДКА у 10 человек были обнаружены редкие варианты гена заболевания соединительной ткани, в то время как только у одного человека зарегистрированы признаки или симптомы (отличные от СДКА), связанные с заболеванием соединительной ткани [26]. Хотя этот показатель патогенных вариантов, составляющий примерно 11%, выше, чем в ранее опубликованных исследованиях, это может также отражать недооценку СДКА как формы основного системного заболевания.

Роль аллелей промежуточного действия при СДКА

Все больше данных свидетельствует о том, что редкие варианты, которые не обладают выраженным эффектом, чтобы считаться клинически патогенными, вносят свой вклад в генетическую структуру СДКА [21, 23, 25, 27, 28]. В таких исследованиях редкие варианты могут рассматриваться как аллели промежуточного действия и повышать риск развития СДКА как потенциальные модификаторы фенотипа. В исследовании, включавшем 228 человек с СДКА (130 в исследовательской группе и 98 в группе репликации), определено статистически значимое увеличение числа редких патогенных вариантов генов фибриллярного коллагена. В частности, продемонстрировано наличие 10 генов коллагена (*COL3A1, COL5A1, COL4A1, COL6A1, COL5A2, COL12A1, COL4A5, COL1A1, COL1A2* и *COL27A1*) у лиц с СДКА по сравнению с 46 559 образцами контрольной группы из Британского биобанка, при этом вероятность наличия интересующих вариантов была в 1,75 раза выше. Роль генов фибриллярного коллагена в формировании внеклеточного матрикса может указывать на механизм формирования риска заболевания [27]. Данные исследования людей с тяжелым мультифокальным фенотипом ФМД и высокой частотой расслоений артерий показали патогенность чрезвычайно редкого рецидивирующего варианта *COL5A1*, c.1540G > A, p.(Gly514Ser), выявленного у четырех неродственных пробандов, включая одного, у которого первоначальным проявлением заболевания была СДКА. Это исследование дополнительно продемонстрировало увеличение числа редких вариантов *COL5A1*, которые были оценены как патогенные с помощью анализа *in silico*, у лиц с расслоениями артерий и более распространенными формами ФМД [28]. Механизм, через который *COL5A1*, ассоциированный с классическим синдромом Элерса – Данлоса, может способствовать развитию СДКА, требует дальнейшего исследования. Однако данное исследование подтверждает гипотезу о том, что генетическая изменчивость генов фибриллярного коллагена, включая *COL5A1*, может повышать предрасположенность к СДКА за счет низкочастотных вариантов с промежуточным эффектом.

Новые ассоциации между генами и СДКА

В дополнение к генам, связанным с соединительной тканью и коллагеновым матриксом артериальной стенки, авторы недавних исследований выявили редкие варианты генов, которые, как ранее было известно, связаны с развитием СДКА. С использованием подхода к секвенированию на основе данных нескольких поколений в семье было обнаружено, что редкий миссенс-вариант *TLN* ассоциирован с развитием СДКА у трех пациентов. Последующий анализ показал еще 10 не связанных между собой людей в когорте из 675 пациентов с СДКА, у которых были редкие миссенс-варианты *TLN* [29]. *TLN* экспрессируется в артериальной стенке и кодирует белок клеточного цитоскелета, изменения которого, как предполагается, влияют на целостность ткани [30]. Также определено, что варианты в гене *TSR1*, участвующем в созревании рибосом, ассоциируются с СДКА [31]. При анализе индивидуумов китайского происхождения Хань, секвенирование экзома 85 индивидуумов с СДКА продемонстрировало увеличение числа низкочастотных вариантов (частота минорных аллелей < 1%), которые были признаны патогенными при прогнозировании *in silico* по сравнению с 296 контрольными вариантами. Взаимосвязь была подтверждена в отдельной когорте из 53 пациентов с СДКА и 201 участника контрольной группы. Демографический состав затронутых лиц в этой когорте включал меньший процент женщин, чем ожидалось с точки зрения эпидемиологии заболевания (женщины составляли 17% всей когорты), что отражает насущную необходимость проведения дополнительных исследований в когортах, не состоящих преимущественно из лиц европейского происхождения, как в случае

с другими исследованиями, включенными в настоящий обзор. Кроме того, хотя не продемонстрировано статистически значимой связи между СДКА и геном рецептора простациклина *PTGIR*, у лиц с СДКА были обнаружены редкие варианты мутаций LOF (loss of function) в *PTGIR* и было показано, что *PTGIR* ассоциируется с ФМД [32]. Этот ген представляет интерес, учитывая роль передачи сигналов простациклина в клеточных процессах, связанных с патологией артерий, включая расширение сосудов, фиброз сосудов и активацию тромбоцитов. Потребуются дополнительные исследования, чтобы определить биологическую и потенциальную клиническую значимость всех новых ассоциаций генов и заболеваний.

Общие генетические варианты в структуре СДКА

Исследования общегеномных ассоциаций позволили идентифицировать общие генетические варианты, которые вносят вклад в сложную генетическую архитектуру СДКА. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (rs9349379-A) в некодирующей области *PHACTR1* был первым распространенным генетическим вариантом, который был идентифицирован как при ФМД, так и СДКА [33]. Этот SNP особенно примечателен из-за его ассоциации с другими фенотипами, включая мигрень, гипертонию и расслоение шейной артерии [34, 35]. Интересно, что этот показатель также связан со снижением риска развития атеросклероза коронарных артерий и ИМ [36]. Дополнительные исследования показали, что этот SNP связан с уровнем экспрессии гена *PHACTR1*, который участвует в формировании актинового цитоскелета эндотелиальных клеток [37, 38].

Были продолжены дополнительные исследования, демонстрирующие общие генетические варианты, связанные с СДКА. В одном из таких исследований приняли участие женщины европейского происхождения, страдающие СДКА. В рамках исследования были сформированы две группы: исследовательская когорта, включающая 484 случая и 1477 контрольных участников, и когорта репликации, включающая 183 случая и 340 контрольных участников [39]. Авторы выявили ассоциации с пятью локусами (включая ранее установленный локус *PHACTR1*) и обнаружили, что область длиной 250 т.п.н. в локусе 1q21.3 хромосомы имеет наиболее сильную ассоциацию (OR, 1,78) с *ADAMTSL4*, *MRPS21* и *ECM1*, которые, скорее всего, ассоциированы с генами, сопоставленными с этим местоположением. Авторы идентифицировали эти гены путем анализа локусов количественных признаков экспрессии (eQTL) с применением метода Gettext в артериальной стенке. Отдельное полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) по СДКА, основанное на проспективном многоцентровом реестре СДКА, который не учитывал случаи по семейной истории, включало исследовательскую когорту из 270 случаев и 5 263 контрольных групп, а также когорту репликации из 263 случаев и 3 207 контрольных групп [6]. В этом анализе была обнаружена связь в хромосомном местоположении 1q21.2 с rs12740679, влияющим на экспрессию гена *ADAMTSL4*, посредством анализа eQTL и колокализации генетических вариантов с данными об экспрессии артериальной РНК из GTEx. Этот локус в частности имел значение OR, равное 1,8, что свидетельствует о сильном влиянии на распространенный вариант этого заболевания. *ADAMTSL4* кодирует белок, который связывается с фибриллином-1 во внеклеточном матриксе [40], и был связан с эктопией хрусталика из-за нарушения фибриллогенеза в тканях глаза в зонах, соединяющих ресничное тело хрусталика [41]. Патогенные варианты в гене *FBN1* (который кодирует фибриллин-1) вызывают синдром Марфана и/или эктопию хрусталика, и люди с синдромом Марфана также страдали СДКА [22, 24]. Дополнительные ассоциации из этого исследования включали локусы риска в *PHACTR1* в хромосоме 6p24.1, в *LRP1* в хромосоме 12q13.3 и в хромосоме 21q22.11 в районе LINC00310. *LRP1* кодирует белок 1, связанный с рецепторами липопротеинов низкой плотности, и был связан с аневризмами аорты в мышиных моделях [42]. Полигенная оценка риска СДКА, полученная на основе результатов этого исследования, была связана с головной болью при мигрени и обратно пропорционально связана с ИБС, что свидетельствует о значимой связи между более низким риском атеросклероза и ИМ как в Британском биобанке, так и в программе «Миллион ветеранов» [6]. Кроме того, этот полигенный показатель СДКА был связан с аневризмами брюшной аорты (которые непропорционально чаще встречаются у мужчин) в программе «Миллион ветеранов» [43], что подчеркивает потенциальную половую диморфность сосудистых заболеваний. Последующий анализ с использованием этой оценки полигенного риска показал, что агрегация рисков, связанных с общими генетическими вариантами, важна и при семейной СДКА [44].

Недавно опубликованный метаанализ исследований GWAS (включающий 1 917 случаев СДКА и 9 292 контрольных случая только европейского происхождения) показал 12 новых локусов риска в дополнение к пяти ранее идентифицированным локусам [45]. Недавно обнаруженные локусы риска определили приоритетность генов, которые подчеркивают роль внеклеточного матрикса в патофизиологии СДКА, включая *COL4A1, COL4A2, HTRA1* и *TIMP3*17. В ходе исследования также был обнаружен локус риска, содержащий ген каскада свертывания крови F3, что позволяет предположить возможность того, что дефект тканеопосредо-

ванной коагуляции способствует развитию СДКА. Ген *AFAP1* ранее был идентифицирован при анализе СДКА, ассоциированного с беременностью [46], но последний метаанализ GWAS был первым исследованием, продемонстрировавшим ассоциацию СДКА в целом, включая образцы СДКА, ассоциированной с беременностью. Недавно выявленные локусы генетического риска могут быть рассмотрены для включения в дополнительные исследования оценки полигенного риска СДКА для дальнейшего изучения. Общая характеристика генов, ассоциированных с развитием СДКА, и возможные механизмы представлена в *таблице*.

Генетический спектр ОИМ

Как отмечалось выше, полигенный анализ СДКА показал противоположную генетическую связь между СДКА и ИБС. Это проявилось в плейотропной природе нескольких локусов, ассоциированных с СДКА, в дополнение к значимой отрицательной связи между полигенной оценкой СДКА и риском развития атеросклеротической ИБС и ИМ [6]. Эта связь оставалась статистически значимой после устранения риска, связанного с *PHACTR1* в хромосомной локализации 6p24.1, rs9349379-A, который, как упоминалось ранее, имеет известный противоположный риск развития СДКА и ИБС [6]. В последующем исследовании генетический анализ колокализации позволил выявить несколько общих локусов (rs834238, rs12208531, rs12739770, rs12208531, rs17519683, rs6705971) между СДКА и ИБС, каждый из которых имел противоположные аллели риска между этими двумя заболеваниями [45]. Также наблюдалась отрицательная корреляция между СДКА и ИБС в масштабах всего генома. Кроме того, менделевский рандомизационный анализ показал, что из нескольких генетически детерминированных факторов риска, имеющих известную связь с ИБС (включая индекс массы тела, показатели липидного обмена, сахарный диабет II типа или курение), только повышенное артериальное давление в определенной степени влияло на риск развития СДКА.

Эти данные подтверждают концепцию генетического спектра ОИМ, согласно которой СДКА и связанные с ней системные артериопатии существуют на одном конце, а атеросклеротическая ИБС – на другом. Согласно этой модели, СДКА и ИБС приводят к ОИМ посредством противоположных сосудистых биологических механизмов, и на каждый из них влияет определенный набор клинических и генетических факторов риска. Благодаря дальнейшему изучению генетического спектра также могут быть разрешены важные вопросы, касающиеся гендерных различий этих заболеваний: так, СДКА в основном встречается у женщин, в то время как ИБС и аневризмы брюшной аорты чаще определяются у мужчин.

Клинико-генетические аспекты СДКА

Дальнейшие усилия по улучшению понимания сложной генетической архитектуры, лежащей в основе СДКА, вероятно, улучшат клиническое ведение больных и лиц из группы риска в будущем. Хотя рутинное генетическое тестирование еще не включено в программу лечения СДКА, может быть рассмотрено секвенирование лиц с признаками высокого риска, такими как рецидивирующая СДКА, СДКА, связанная с беременностью, семейная артериопатия в анамнезе или обширное расслоение левой магистральной или проксимальных коронарных артерий [25, 47]. Все пациенты с СДКА должны пройти обследование, включающее полный сбор медицинского и семейного анамнеза, и если есть подозрение на наличие моногенного заболевания у пациента или в семье, то пациенту следует предложить генетическое тестирование, которое как минимум включает гены, связанные с патологией соединительной ткани (такие как сосудистый синдром Элерса –Данлоса и синдром Лойса – Дитца). Для известных в настоящее время ассоциаций делеции или дупликации генов являются потенциально важными механизмами, которые могут быть обнаружены с помощью секвенирования панели генов. В зависимости от клинической картины конкретного пациента и членов его семьи может быть рекомендовано более комплексное генетическое тестирование (например, расширенное исследование сердечно-сосудистой системы, секвенирование всего экзома или генома). В последние годы в клинической практике все чаще используется ангиографическая визуализация головы и таза у пациентов, перенесших СДКА. С дальнейшим применением методов визуализации удалось повысить эффективность выявления системных артериопатий у пациентов с СДКА в анамнезе. Это в свою очередь позволит оптимизировать процессы подготовки и проведения генетического тестирования [47].

Пациентам, у которых обнаружен патогенный вариант, может быть показано дополнительное генетическое тестирование, а в некоторых случаях – дальнейшее диагностическое обследование и постоянное наблюдение в зависимости от того, какой конкретный ген вовлечен. Например, если у пациента обнаружен патогенный вариант *COL3A1*, рекомендуется тщательное обследование для диагностики сосудистого синдрома Элерса – Данлоса. Следует отметить, что одного наличия такого варианта достаточно для соответствия диагностическим критериям сосудистого синдрома Элерса – Данлоса и больные должны лечиться в соответствии с действующими рекомендациями [48]. В настоящее время также рекомендуется проводить каскадный генетический скрининг – как минимум у всех родственников первой степени родства каждого пациента с СДКА, у которого обнаружен патогенный

Гены, ассоциированные с развитием СДКА
Genes associated with the development of SCAD

Ген / Gene	Функция белка / Protein function	Вклад в развитие СДКА / Contribution to SCAD
TLN1	Связывает актиновый цитоскелет с внеклеточным матриксом / Links the actin cytoskeleton to the extracellular matrix	*TLN* экспрессируется в артериальной стенке и кодирует белок клеточного цитоскелета, изменения которого, как предполагается, влияют на целостность ткани / *TLN* is expressed in the arterial wall and encodes a cellular cytoskeletal protein, changes in which are thought to affect tissue integrity
TSR1	Участие в созревании рибосом / Participates in the maturation of ribosomes	Мутации в *TSR1* могут нарушать процессы синтеза белка и приводить к структурным изменениям в артериальной стенке, делая ее более подверженной диссекции / Mutations in *TSR1* can disrupt protein synthesis processes and lead to structural changes in the arterial wall, making it more susceptible to dissection
PHACTR1	Регулятор актинового цитоскелета / Regulates actin cytoskeleton	Однонуклеотидный полиморфизм rs9349379-A в гене *PHACTR1* влияет на уровень его экспрессии, что может приводить к изменениям в структуре и функции актинового цитоскелета, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции / Single nucleotide polymorphism rs9349379-A in the *PHACTR1* gene affects its expression level, which may lead to changes in the structure and function of the actin cytoskeleton, making the arterial wall more vulnerable to dissection
PTGIR	Передача сигналов простациклина / Prostacyclin signaling	Хотя прямых доказательств участия *PTGIR* в развитии СДКА пока не представлено, существуют данные о том, что у лиц с СДКА были обнаружены редкие варианты мутаций LOF (loss of function) в *PTGIR*. Эти мутации могут снижать способность клетки реагировать на сигналы простациклина, что потенциально может способствовать развитию сосудистых патологий, включая СДКА / Although direct evidence of *PTGIR* involvement in the development of SCAD has not yet been presented, there is evidence that rare loss of function mutations in *PTGIR* have been found in individuals with SCAD. These mutations may reduce the ability of the cell to respond to prostacyclin signals, which could potentially contribute to the development of vascular pathologies, including SCAD
ADAMTSL4	Регуляция структуры и функции внеклеточного матрикса / Regulates the structure and function of the extracellular matrix	Редкие варианты в гене *ADAMTSL4* были обнаружены у пациентов с СДКА. Эти изменения могут влиять на структуру и функцию белка, кодируемого *ADAMTSL4*, что в свою очередь может нарушать процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и делать артериальную стенку более подверженной диссекции / Rare variants in the *ADAMTSL4* gene have been identified in patients with SCAD. These changes may affect the structure and function of the protein encoded by *ADAMTSL4*, which in turn may disrupt extracellular matrix remodeling processes and make the arterial wall more susceptible to dissection
MRPS21	Синтез белков в митохондриях / Synthesises proteins in mitochondria	Редкие миссенс-варианты и нонсенс-варианты в гене *MRPS21* были обнаружены у пациентов с СДКА. Эти изменения могут влиять на структуру и функцию белка, кодируемого *MRPS21*, что в свою очередь может нарушать процессы синтеза белка в митохондриях и приводить к структурным изменениям в артериальной стенке, делая ее более подверженной диссекции / Rare missense and nonsense variants in the *MRPS21* gene have been found in patients with SCAD. These changes may affect the structure and function of the protein encoded by *MRPS21*, which in turn may disrupt protein synthesis processes in the mitochondria and lead to structural changes in the arterial wall, making it more susceptible to dissection
ECM1	Участие в росте и дифференцировке клеток, а также в ангиогенезе / Participates in cell growth and differentiation, as well as in angiogenesis	Мутации, приводящие к отсутствию или снижению функции белка *ECM1*, могут ослаблять стабильность внеклеточного матрикса, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции. Это связано с тем, что без адекватного уровня *ECM1* нарушается взаимодействие клеток и структур внеклеточного матрикса, что может способствовать нарушению целостности сосудистой стенки / Mutations that result in the absence or decreased function of the *ECM1* protein may weaken the stability of the extracellular matrix, making the arterial wall more vulnerable to dissection. Without adequate levels of *ECM1*, the interaction between cells and extracellular matrix structures is disrupted, which may contribute to the disruption of the integrity of the vascular wall
FBN1	Фибриллин-1 является важным компонентом эластических волокон в соединительной ткани / Fibrillin-1 is an important component of elastic fibers in connective tissue	Мутации в гене *FBN1* могут приводить к нарушению структуры и функции эластических волокон, что делает сосудистую стенку менее устойчивой к механическим воздействиям. Это может способствовать развитию СДКА, особенно у людей с наследственными нарушениями соединительной ткани, такими как синдром Марфана / Mutations in the *FBN1* gene can lead to disruption of the structure and function of elastic fibers, making the vascular wall less resistant to mechanical stress. This may contribute to the development of SCAD, especially in people with inherited connective tissue disorders such as Marfan syndrome
LRP-1	Белок LRP1 играет ключевую роль во внутриклеточной передаче сигналов и эндоцитозе. LRP1 участвует в регуляции метаболизма липидов и липопротеинов, а также в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости гематоэнцефалического барьера / LRP1 protein plays a key role in intracellular signaling and endocytosis. LRP1 is involved in the regulation of lipid and lipoprotein metabolism, as well as in the regulation of vascular tone and blood-brain barrier permeability	Мутации в гене *LRP1* могут быть связаны с развитием СДКА. В частности, мутации, приводящие к снижению функции белка *LRP1*, могут нарушать регуляцию сосудистого тонуса и проницаемости, делая артериальную стенку более уязвимой к диссекции / Mutations in the *LRP1* gene may be associated with the development of SCAD. In particular, mutations that lead to decreased function of the *LRP1* protein may disrupt the regulation of vascular tone and permeability, making the arterial wall more vulnerable to dissection
AFAP-1	Играет важную роль в регуляции цитофагии и подвижности клеток / Plays an important role in the regulation of cytophagy and cell motility	*AFAP1* может участвовать в патогенезе СДКА, хотя прямых доказательств этому пока не найдено. Возможно, *AFAP1* влияет на формирование и стабильность артериальной стенки, регулируя активность сигнальных путей, связанных с ангиогенезом и воспалением / *AFAP1* may be involved in the pathogenesis of SCAD, although direct evidence for this has not yet been found. It is possible that *AFAP1* affects the formation and stability of the arterial wall by regulating the activity of signaling pathways associated with angiogenesis and inflammation

Примечание: *СДКА – спонтанная диссекция коронарных артерий.*
Note: *SCAD – spontaneous coronary artery dissection.*

вариант. Перед проведением такого тестирования необходимо выполнить соответствующее генетическое консультирование как пациента, так и членов его семьи. Генетический скрининг членов семьи, как правило, не рекомендуется при отсутствии патогенетического варианта, однако, как и при ФМД, если у кого-либо из членов семьи пациента с СДКА имеются признаки и/или симптомы сосудистой недостаточности, следует рассмотреть возможность дальнейшего обследования, включая использование ангиографической визуализации [47].

Показатели полигенного риска для СДКА, как и для других сложных сердечно-сосудистых заболеваний, могут иметь дополнительный потенциал для улучшения клинического ведения в будущем [49–51]. Показано, что при применении в контексте исследований показатели риска развития СДКА положительно связаны с показателями других сложных генетических заболеваний, таких как ФМД и артериальные аневризмы, и отрицательно связаны с риском развития ИБС [6, 43]. В связи с продолжающимися исследованиями ожидается, что текущая оценка полигенного риска для СДКА будет изменена с добавлением и корректировкой дополнительных локусов риска. Оценка полигенного риска потенциально может быть использована для анализа клинического риска у членов семей лиц с СДКА [44]. Полезность этих оценок для определения генетической предрасположенности пациентов к ОИМ и того, как такая информация может быть использована в клинической практике, остается активной областью исследований. Примечательно, что полигенная оценка в настоящее время ограничена из-за отсутствия разнообразия в большинстве крупных исследований СДКА, авторы которых, как правило, больше сосредоточены на анализе пациентов европейского происхождения или изучают исключительно лиц европейского происхождения. Надежное использование этих полигенных показателей в различных группах предков [52] потребует большой работы в будущем, включая необходимость в различных когортах для выявления ранее неизвестных локусов риска, а также для оценки потенциальной клинической полезности. Такая работа будет иметь решающее значение для улучшения текущих показателей полигенности и их справедливого применения.

Заключение

Благодаря недавним исследованиям понимание биологических механизмов, лежащих в основе патогенеза СДКА, значительно улучшилось. При выявлении как редких, так и распространенных генетических вариаций у пациентов с данной патологией определено большое разнообразие потенциальных генетических механизмов, связанных с эндотелиальными клетками, внеклеточным матриксом и каскадом свертывания крови. Генетическое исследование СДКА показало важные положительные связи между этим заболеванием и другими системными артериопатиями, а также отрицательные связи с ИБС и ИМ. Полученные результаты привели к появлению нового клинического и генетического спектра ОИМ, который может иметь важное значение при лечении заболевания, особенно у молодых женщин. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных и разнообразных по происхождению популяций, чтобы лучше понять различные сосудистые биологические механизмы, лежащие в основе СДКА и ИБС как двух различных причин ОИМ. Подобные открытия в области генетики в перспективе найдут применение в клинической практике, так как они позволят более целенаправленно разрабатывать таргетные методы лечения, а также помогут в классификации клинического риска и повышении точности диагностики у пациентов и людей, подверженных риску заболевания.

Конфликт интересов

И.А. Цыбин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Хомутков заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Р. Насырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Н. Игбаева аявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Муллахметов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Пашаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Р. Тагиева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Дзюбан заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.И. Шайхутдинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Х.И. Костоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Р. Мусаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ф. Гайнетдинова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Ахметшин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Цыбин Илья Александрович, ассистент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-1842-961X

Author Information Form

Tsybin Ilya A., Assistant at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-1842-961X

Хомутков Алексей Геннадьевич, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-5604-4674

Насырова Карина Рустамовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-5267-3867

Игбаева Карина Наилевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-1198-9779

Муллахметов Айдар Галтафович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-7570-5334

Пашаева Севда Афгановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-4377-8979

Тагиева Секинат Руслановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-7557-3570

Дзюбан Анастасия Андреевна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-9138-6547

Шайхутдинова Ильсияр Ильясовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-1304-2996

Костоева Хяди Ибрагимовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-4355-2209

Мусаева Алима Ризвановна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8377-935X

Гайнетдинова Алина Фидусовна, студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный

Khomutkov Alexey G., Resident at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-5604-4674

Nasyrova Karina R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-5267-3867

Igbaeva Karina N., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-1198-9779

Mullakhemetov Aidar G., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-7570-5334

Pashaeva Sevda A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-4377-8979

Tagieva Sekinat R., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-7557-3570

Dzyuban Anastasya A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orenburg State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-9138-6547

Shaikhutdinova Ilsiyar I., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-1304-2996

Kostoeva Khyadi I., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-4355-2209

Musaeva Alima R., Student at the 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** 0000-0002-8377-935X

Gainetdinova Alina F., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0000-9281-683X

Ахметшин Ильшат Айдарович, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-1873-9675

of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0000-9281-683X

Akhmetshin Ilshat A., Student at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-1873-9675

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жукова Н.С., Шахнович Р.М., Меркулова И.Н., Сухинина Т.С., Певзнер Д.В., Староверов И.И. Спонтанная диссекция коронарных артерий. Кардиология. 2019;59(9):52-63. doi:.10.18087/cardio.2019.9.10269

2. Холодова В.Е., Намитоков А.М., Донец Е.К., Кручинова С.В., Космачева Е.Д. Случай инфаркта миокарда в следствии спонтанной диссекции коронарной артерии. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2022;3(1):95-105. doi:.10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105

3. Семухина Е.Н., Семухин М.В., Гапон Л.И., Зырянов И.П. Гендерные особенности и тактика лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у женщины молодого возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):134-139. doi:17802/2306-1278-2019-8-1-134-139

4. Stanojevic D., Apostolovic S., Kostic T., Mitov V., Kutlesic-Kurtovic D., Kovacevic M., Stanojevic J., Milutinovic S., Beleslin B. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1273301. doi:10.3389/fcvm.2023.1273301

5. Katz A.E., Ganesh S.K. Advancements in the Genetics of Spontaneous Coronary Artery Dissection. Curr Cardiol Rep. 2023;25(12):1735-1743. doi: 10.1007/s11886-023-01989-1.

6. Saw J., Yang M.L., Trinder M., Tcheandjieu C., Xu C., Starovoytov A., et al. Chromosome 1q21.2 and additional loci influence risk of spontaneous coronary artery dissection and myocardial infarction. Nat Commun. 2020;11(1):4432. doi:10.1038/s41467-020-17558-x.

7. Зайнобидинов Ш.Ш., Хелимский Д.А., Баранов А.А., Бадоян А.Г., Крестьянинов О.В. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов сспонтанной диссекцией коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3193. doi:.10.15829/1728-8800-2022-3193

8. Pergola V., Continisio S., Mantovani F., Motta R., Mattesi G., Marrazzo G., Dellino C.M., Montonati C., De Conti G., Galzerano D., Parato V.M., Gimelli A., Barchitta A., Campana M., D'Andrea A. Spontaneous coronary artery dissection: the emerging role of coronary computed tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(7):839-850. doi:10.1093/ehjci/jead060.

9. Ozaki Y., Taniguchi M., Katayama Y., Ino Y., Tanaka A. Early Healing of Spontaneous Coronary Artery Dissection Confirmed by Optical Coherence Tomography. J Invasive Cardiol. 2023;35(3):154-15 doi: 10.25270/jic/22.00195 5.

10. Gad M.M., Mahmoud A.N., Saad A.M., Bazarbashi N., Ahuja K.R., Karrthik A.K., Elgendy I.Y., Elgendy A.Y., Don C.W., Hira R.S., Massoomi M.R., Saw J., Anderson R.D., Kapadia S.R. Incidence, Clinical Presentation, and Causes of 30-Day Readmission Following Hospitalization With Spontaneous Coronary Artery Dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(8):921-932. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.033.

11. Margaritis M., Saini F., Baranowska-Clarke A.A., Parsons S., Vink A., Budgeon C., Allcock N., Wagner B.E., Samani N.J., von der Thüsen J., Robertus J.L., Sheppard M.N., Adlam D. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. Cardiovasc Res. 2022;118(7):1835-1848. doi:10.1093/cvr/cvab183.

12. Saw J, Starovoytov A, Aymong E, et al.Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2022;80(17):1585-1597. DOI:. 10.1016/j.jacc.2022.08.759.

13. Мазаев В.П. Есть ли генетическая основа у спонтанной диссекции коронарных артерий? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3110. doi:.10.15829/1728-8800-2021-3110

14. Gornik H.L., Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189. doi:.10.1177/1358863X18821816.

15. Губанова М.В., Калашникова Л.А., Добрынина Л.А. Фибромышечная дисплазия и ее неврологические проявления. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):116-123. doi:.10.17116/jnevro2020120111116

16. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. Vasc Med. 2016;21(4):376-81. doi: 10.1177/1358863X16637913

17. Kok S.N., Hayes S.N., Cutrer F.M., Raphael C.E., Gulati R., Best P.J.M., Tweet M.S. Prevalence and Clinical Factors of Migraine in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010140. doi:10.1161/JAHA.118.010140.

18. Huart J., Stoenoiu M.S., Zedde M., Pascarella R., Adlam D., Persu A. From Fibromuscular Dysplasia to Arterial Dissection and Back. Am J Hypertens. 2023;36(11):573-585. doi:10.1093/ajh/hpad056.

19. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):645-55. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.

20. Yang M..L., Xu C., Gupte T., Hoffmann T.J., Iribarren C., Zhou X., Ganesh S.K. Sex-specific genetic architecture of blood pressure. Nat Med. 2024;30(3):818-828. doi:10.1038/s41591-024-02858-2.

21. Verstraeten A., Perik M.H.A.M., Baranowska A.A., Meester J.A.N., Van Den Heuvel L., Bastianen J., et al. Collaborators of the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI). Enrichment of Rare Variants in Loeys-Dietz Syndrome Genes in Spontaneous Coronary Artery Dissection but Not in Severe Fibromuscular Dysplasia. Circulation. 2020;142(10):1021-1024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045946.

22. Murad A.M., Hill H.L., Wang Y., Ghannam M., Yang M.L., Pugh N.L., Asch F.M., Hornsby W., Driscoll A., McNamara J., Willer C.J., Regalado E.S.; GenTAC Investigators; Montalcino Aortic Consortium Investigators; Milewicz D.M., Eagle K.A., Ganesh S.K. Spontaneous coronary artery dissection is infrequent in individuals with heritable thoracic aortic disease despite partially shared genetic susceptibility. Am J Med Genet A. 2022;188(5):1448-1456. doi : 10.1002/ajmg.a.62661

23. Carss K.J., Baranowska A.A., Armisen J., Webb T.R., Hamby S.E., Premawardhana D. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Insights on Rare Genetic Variation From Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e003030. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003030.

24. Kaadan M.I., MacDonald C., Ponzini F., Duran J., Newell K., Pitler L., Lin A., Weinberg I., Wood M.J., Lindsay M.E. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2018;11(4):e001933. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001933.

25. Wang Y., Starovoytov A., Murad A.M., Hunker K.L., Brunham L.R., Li J.Z., Saw J., Ganesh S.K. Burden of Rare Genetic Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection With High-risk Features. JAMA Cardiol. 2022;7(10):1045-1055. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2970.

26. Tarr I., Hesselson S., Iismaa S.E., Rath E., Monger S., Troup M., et al. Exploring the Genetic Architecture of Spontaneous Coronary Artery Dissection Using Whole-Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2022;15(4):e003527. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003527.

27. Zekavat S.M., Chou E.L., Zekavat M., Pampana A., Paruchuri K., Lino Cardenas C.L., Koyama S., Ghazzawi Y., Kii E., Uddin M.M., Pirruccello J., Zhao H., Wood M., Natarajan P., Lindsay M.E. Fibrillar Collagen Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2022;7(4):396–406. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0001.

28. Richer J., Hill H.L., Wang Y., Yang M.L., Hunker K.L., Lane J., et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(11):2686-2699. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885.

29. Turley T.N., Theis J.L., Sundsbak R.S., Evans J.M., O'Byrne M.M., Gulati R., Tweet M.S., Hayes S.N., Olson T.M. Rare Missense Variants in TLN1 Are Associated With Familial and Sporadic Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2019;12(4):e002437. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002437.

30. Pulous F.E., Carnevale J.C., Al-Yafeai Z., Pearson B.H., Hamilton J.A.G., Henry C.J., Orr A.W., Petrich B.G. Talin-dependent integrin activation is required for endothelial proliferation and postnatal angiogenesis. Angiogenesis. 2021;24(1):177-190. doi: 10.1007/s10456-020-09756-4.

31. Sun Y., Chen Y., Li Y., Li Z., Li C., Yu T., Xiao L., Yu B., Zhao H., Tao M., Jiang J., Yan J., Wang Y., Zeng H., Shen X., Zhou Y., Jin L., Song W., Dou K., Wang D.W. Association of TSR1 Variants and Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):167-176. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.062.

32. Georges A., Albuisson J., Berrandou T., Dupré D., Lorthioir A., D'Escamard V., et al. Rare loss-of-function mutations of PTGIR are enriched in fibromuscular dysplasia. Cardiovasc Res. 2021;117(4):1154-1165. doi: 10.1093/cvr/cvaa161.

33. Adlam D., Olson T.M., Combaret N., Kovacic J.C., Iismaa S.E., Al-Hussaini A., et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2019;73(1):58-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.085

34. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. Nat Genet. 2019;51(1):51-62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9

35. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):65-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.

36. Aherrahrou R., Aherrahrou Z., Schunkert H., Erdmann J. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 2017;491(2):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.090.

37. Codina-Fauteux V.A., Beaudoin M., Lalonde S., Lo K.S., Lettre G. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells. BMC Med Genet. 2018;19(1):97. doi:10.1186/s12881-018-0616-7.

38. Wang X., Musunuru K. Confirmation of Causal rs9349379- PHACTR1 Expression Quantitative Trait Locus in Human-Induced Pluripotent Stem Cell Endothelial Cells. Circ Genom Precis Med. 2018;11(10):e002327. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002327.

39. Turley T.N., O'Byrne M.M., Kosel M.L., de Andrade M., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2020;5(8):929-938. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0872.

40. Hubmacher D., Apte S.S. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. Matrix Biol. 2015;47:34-43. doi : 10.1016/j.matbio.2015.05.004

41. Wei H., Meng X., Qin H., Li X. A novel ADAMTSL4 compound heterozygous mutation in isolated ectopia lentis: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2023;17(1):532. doi: 10.1186/s13256-023-04272-7.

42. Steffen B.T., Pankow J.S., Norby F.L., Lutsey P.L., Demmer R.T., Guan W., Pankratz N., Li A., Liu G., Matsushita K., Tin A., Tang W. Proteomics Analysis of Genetic Liability of Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Plasma Neogenin and Kit Ligand: The ARIC Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(2):367-378. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317984.

43. Katz A.E., Yang M.L., Levin M.G., Tcheandjieu C., Mathis M., Hunker K., et al. Fibromuscular Dysplasia and Abdominal Aortic Aneurysms Are Dimorphic Sex-Specific Diseases With Shared Complex Genetic Architecture. Circ Genom Precis Med. 2022;15(6):e003496. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003496.

44. Tarr I., Hesselson S., Troup M., Young P., Thompson J.L., McGrath-Cadell L., Fatkin D., Dunwoodie S.L., Muller D.W.M., Iismaa S.E., Kovacic J.C., Graham R.M., Giannoulatou E. Polygenic Risk in Families With Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2024;9(3):254-261. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5194.

45. Adlam D., Berrandou T.E., Georges A., Nelson C.P., Giannoulatou E., Henry J., et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. Nat Genet. 2023;55(6):964-972. doi: 10.1038/s41588-023-01410-1.

46. Turley T.N., Kosel M.L., Bamlet W.R., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Susceptibility Locus for Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2021;14(4):e003398. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003398.

47. Adlam D., Tweet M.S., Gulati R., Kotecha D., Rao P., Moss A.J., Hayes S.N. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Pitfalls of Angiographic Diagnosis and an Approach to Ambiguous Cases. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(16):1743-1756. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.027

48. Shalhub S., Byers P.H., Hicks K.L., Coleman D.M., Davis F.M., De Caridi G. et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. J Vasc Surg. 2020;71(1):149-157. doi:10.1016/j.jvs.2019.04.487.

49. O'Sullivan J.W., Raghavan S., Marquez-Luna C., Luzum J.A., Damrauer S.M., Ashley E.A., O'Donnell C.J., Willer C.J., Natarajan P.; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.

50. Lewis A.C.F., Green R.C., Vassy J.L. Polygenic risk scores in the clinic: Translating risk into action. HGG Adv. 2021;2(4):100047. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100047.

51. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. Nat Med. 2021;27(11):1876-1884. doi: 10.1038/s41591-021-01549-6.

52. Frank S.A. Robustness increases heritability: implications for familial disease. Evolution. 2023;77(3):655-659. doi: 10.1093/evolut/qpac026

REFERENCES

1. Zhukova N.S., Shakhnovich R.M., Merkulova I.N., Sukhinina T.S., Pevzner D.V., Staroverov I.I. Spontaneous Coronary Artery Dissection. Kardiologiia. 2019;59(9):52-63. doi:.10.18087/cardio.2019.9.10269 (In Russ.)

2. Kholodova V.E,. Namitokov A.M., Donets E.K., Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D. A case of myocardial infarction due to spontaneous dissection of the coronary artery. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2022;3(1):95-105. doi:.10.21886/2712-8156-2022-3-1-95-105 (In Russian)

3. Semukhina EN, Semukhin MV, Gapon LI, Zyryanov IP. Gender-related differences and treatment for NON-ST segment elevation acute coronary syndrome in a young woman.

Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):134-139. doi:17802/2306-1278-2019-8-1-134-139. (In Russian)

4. Stanojevic D., Apostolovic S., Kostic T., Mitov V., Kutlesic-Kurtovic D., Kovacevic M., Stanojevic J., Milutinovic S., Beleslin B. A review of the risk and precipitating factors for spontaneous coronary artery dissection. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1273301. doi:10.3389/fcvm.2023.1273301

5. Katz A.E., Ganesh S.K. Advancements in the Genetics of Spontaneous Coronary Artery Dissection. Curr Cardiol Rep. 2023;25(12):1735-1743. doi: 10.1007/s11886-023-01989-1.

6. Saw J., Yang M.L., Trinder M., Tcheandjieu C., Xu C., Starovoytov A., et al. Chromosome 1q21.2 and additional loci influence risk of spontaneous coronary artery dissection and myocardial infarction. Nat Commun. 2020;11(1):4432. doi:10.1038/s41467-020-17558-x.

7. Zainobidinov Sh.Sh., Khelimsky D.A., Baranov A.A., Badoyan A.G., Krestyaninov O.V. Modern aspects of diagnosis and treatment of patients with spontaneous coronary artery dissection. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3193. doi:.10.15829/1728-8800-2022-3193 (In Russian)

8. Pergola V., Continisio S., Mantovani F., Motta R., Mattesi G., Marrazzo G., Dellino C.M., Montonati C., De Conti G., Galzerano D., Parato V.M., Gimelli A., Barchitta A., Campana M., D'Andrea A. Spontaneous coronary artery dissection: the emerging role of coronary computed tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(7):839-850. doi:10.1093/ehjci/jead060.

9. Ozaki Y., Taniguchi M., Katayama Y., Ino Y., Tanaka A. Early Healing of Spontaneous Coronary Artery Dissection Confirmed by Optical Coherence Tomography. J Invasive Cardiol. 2023;35(3):154-15 doi: 10.25270/jic/22.00195 5.

10. Gad M.M., Mahmoud A.N., Saad A.M., Bazarbashi N., Ahuja K.R., Karrthik A.K., Elgendy I.Y., Elgendy A.Y., Don C.W., Hira R.S., Massoomi M.R., Saw J., Anderson R.D., Kapadia S.R. Incidence, Clinical Presentation, and Causes of 30-Day Readmission Following Hospitalization With Spontaneous Coronary Artery Dissection. JACC Cardiovasc Interv. 2020;13(8):921-932. doi:10.1016/j.jcin.2019.12.033.

11. Margaritis M., Saini F., Baranowska-Clarke A.A., Parsons S., Vink A., Budgeon C., Allcock N., Wagner B.E., Samani N.J., von der Thüsen J., Robertus J.L., Sheppard M.N., Adlam D. Vascular histopathology and connective tissue ultrastructure in spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological and clinical implications. Cardiovasc Res. 2022;118(7):1835-1848. doi:10.1093/cvr/cvab183.

12. Saw J, Starovoytov A, Aymong E, et al.Canadian Spontaneous Coronary Artery Dissection Cohort Study: 3-Year Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2022;80(17):1585-1597. DOI:. 10.1016/j.jacc.2022.08.759.

13. Mazaev VP. Is there a genetic basis for spontaneous coronary artery dissection? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3110. doi:.10.15829/1728-8800-2021-3110 (In Russian)

14. Gornik H.L., Persu A., Adlam D., Aparicio L.S., Azizi M., Boulanger M., et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. Vasc Med. 2019;24(2):164-189. doi:.10.1177/1358863X18821816.

15. Gubanova MV, Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Fibromuscular dysplasia and its neurological manifestations. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(11):116-123. doi:.10.17116/jnevro2020120111116 (In Russan)

16. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. Vasc Med. 2016;21(4):376-81. doi: 10.1177/1358863X16637913

17. Kok S.N., Hayes S.N., Cutrer F.M., Raphael C.E., Gulati R., Best P.J.M., Tweet M.S. Prevalence and Clinical Factors of Migraine in Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Heart Assoc. 2018;7(24):e010140. doi:10.1161/JAHA.118.010140.

18. Huart J., Stoenoiu M.S., Zedde M., Pascarella R., Adlam D., Persu A. From Fibromuscular Dysplasia to Arterial Dissection and Back. Am J Hypertens. 2023;36(11):573-585. doi:10.1093/ajh/hpad056.

19. Saw J., Aymong E., Sedlak T., Buller C.E., Starovoytov A., Ricci D., Robinson S., Vuurmans T., Gao M., Humphries K., Mancini G.B. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. Circ Cardiovasc Interv. 2014;7(5):645-55. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001760.

20. Yang M..L., Xu C., Gupte T., Hoffmann T.J., Iribarren C., Zhou X., Ganesh S.K. Sex-specific genetic architecture of blood pressure. Nat Med. 2024;30(3):818-828. doi:10.1038/s41591-024-02858-2.

21. Verstraeten A., Perik M.H.A.M., Baranowska A.A., Meester J.A.N., Van Den Heuvel L., Bastianen J., et al. Collaborators of the European/International Fibromuscular Dysplasia Registry and Initiative (FEIRI). Enrichment of Rare Variants in Loeys-Dietz Syndrome Genes in Spontaneous Coronary Artery Dissection but Not in Severe Fibromuscular Dysplasia. Circulation. 2020;142(10):1021-1024. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045946.

22. Murad A.M., Hill H.L., Wang Y., Ghannam M., Yang M.L., Pugh N.L., Asch F.M., Hornsby W., Driscoll A., McNamara J., Willer C.J., Regalado E.S.; GenTAC Investigators; Montalcino Aortic Consortium Investigators; Milewicz D.M., Eagle K.A., Ganesh S.K. Spontaneous coronary artery dissection is infrequent in individuals with heritable thoracic aortic disease despite partially shared genetic susceptibility. Am J Med Genet A. 2022;188(5):1448-1456. doi : 10.1002/ajmg.a.62661

23. Carss K.J., Baranowska A.A., Armisen J., Webb T.R., Hamby S.E., Premawardhana D. et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Insights on Rare Genetic Variation From Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2020;13(6):e003030. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003030.

24. Kaadan M.I., MacDonald C., Ponzini F., Duran J., Newell K., Pitler L., Lin A., Weinberg I., Wood M.J., Lindsay M.E. Prospective Cardiovascular Genetics Evaluation in Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2018;11(4):e001933. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.117.001933.

25. Wang Y., Starovoytov A., Murad A.M., Hunker K.L., Brunham L.R., Li J.Z., Saw J., Ganesh S.K. Burden of Rare Genetic Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection With High-risk Features. JAMA Cardiol. 2022;7(10):1045-1055. doi: 10.1001/jamacardio.2022.2970.

26. Tarr I., Hesselson S., Iismaa S.E., Rath E., Monger S., Troup M., et al. Exploring the Genetic Architecture of Spontaneous Coronary Artery Dissection Using Whole-Genome Sequencing. Circ Genom Precis Med. 2022;15(4):e003527. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003527.

27. Zekavat S.M., Chou E.L., Zekavat M., Pampana A., Paruchuri K., Lino Cardenas C.L., Koyama S., Ghazzawi Y., Kii E., Uddin M.M., Pirruccello J., Zhao H., Wood M., Natarajan P., Lindsay M.E. Fibrillar Collagen Variants in Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2022;7(4):396–406. doi: 10.1001/jamacardio.2022.0001.

28. Richer J., Hill H.L., Wang Y., Yang M.L., Hunker K.L., Lane J., et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(11):2686-2699. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885.

29. Turley T.N., Theis J.L., Sundsbak R.S., Evans J.M., O'Byrne M.M., Gulati R., Tweet M.S., Hayes S.N., Olson T.M. Rare Missense Variants in TLN1 Are Associated With Familial and Sporadic Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2019;12(4):e002437. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002437.

30. Pulous F.E., Carnevale J.C., Al-Yafeai Z., Pearson B.H., Hamilton J.A.G., Henry C.J., Orr A.W., Petrich B.G. Talin-dependent integrin activation is required for endothelial proliferation and postnatal angiogenesis. Angiogenesis. 2021;24(1):177-190. doi: 10.1007/s10456-020-09756-4.

31. Sun Y., Chen Y., Li Y., Li Z., Li C., Yu T., Xiao L., Yu B., Zhao H., Tao M., Jiang J., Yan J., Wang Y., Zeng H., Shen X., Zhou Y., Jin L., Song W., Dou K., Wang D.W. Association of TSR1 Variants and Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):167-176. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.062.

32. Georges A., Albuisson J., Berrandou T., Dupré D., Lorthioir A., D'Escamard V., et al. Rare loss-of-function mutations of PTGIR are enriched in fibromuscular dysplasia. Cardiovasc Res. 2021;117(4):1154-1165. doi: 10.1093/cvr/cvaa161.

33. Adlam D., Olson T.M., Combaret N., Kovacic J.C., Iismaa S.E., Al-Hussaini A., et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. J Am Coll Cardiol. 2019;73(1):58-66. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.085

34. Giri A., Hellwege J.N., Keaton J.M., Park J., Qiu C., Warren H.R., et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. Nat Genet. 2019;51(1):51-62. doi: 10.1038/s41588-018-0303-9

35. Kichaev G., Bhatia G., Loh P.R., Gazal S., Burch K., Freund M.K., Schoech A., Pasaniuc B., Price A.L. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. Am J Hum Genet. 2019 Jan 3;104(1):65-75. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.

36. Aherrahrou R., Aherrahrou Z., Schunkert H., Erdmann J. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 2017;491(2):396-402. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.07.090.

37. Codina-Fauteux V.A., Beaudoin M., Lalonde S., Lo K.S., Lettre G. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells. BMC Med Genet. 2018;19(1):97. doi:10.1186/s12881-018-0616-7.

38. Wang X., Musunuru K. Confirmation of Causal rs9349379- PHACTR1 Expression Quantitative Trait Locus in Human-Induced Pluripotent Stem Cell Endothelial Cells. Circ Genom Precis Med. 2018;11(10):e002327. doi: 10.1161/CIRCGEN.118.002327.

39. Turley T.N., O'Byrne M.M., Kosel M.L., de Andrade M., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Identification of Susceptibility Loci for Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2020;5(8):929-938. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0872.

40. Hubmacher D., Apte S.S. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. Matrix Biol. 2015;47:34-43. doi : 10.1016/j.matbio.2015.05.004

41. Wei H., Meng X., Qin H., Li X. A novel ADAMTSL4 compound heterozygous mutation in isolated ectopia lentis: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2023;17(1):532. doi: 10.1186/s13256-023-04272-7.

42. Steffen B.T., Pankow J.S., Norby F.L., Lutsey P.L., Demmer R.T., Guan W., Pankratz N., Li A., Liu G., Matsushita K., Tin A., Tang W. Proteomics Analysis of Genetic Liability of Abdominal Aortic Aneurysm Identifies Plasma Neogenin and Kit Ligand: The ARIC Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(2):367-378. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317984.

43. Katz A.E., Yang M.L., Levin M.G., Tcheandjieu C., Mathis M., Hunker K., et al. Fibromuscular Dysplasia and Abdominal Aortic Aneurysms Are Dimorphic Sex-Specific Diseases With Shared Complex Genetic Architecture. Circ Genom Precis Med. 2022;15(6):e003496. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003496.

44. Tarr I., Hesselson S., Troup M., Young P., Thompson J.L., McGrath-Cadell L., Fatkin D., Dunwoodie S.L., Muller D.W.M., Iismaa S.E., Kovacic J.C., Graham R.M., Giannoulatou E. Polygenic Risk in Families With Spontaneous Coronary Artery Dissection. JAMA Cardiol. 2024;9(3):254-261. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5194.

45. Adlam D., Berrandou T.E., Georges A., Nelson C.P., Giannoulatou E., Henry J., et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation. Nat Genet. 2023;55(6):964-972. doi: 10.1038/s41588-023-01410-1.

46. Turley T.N., Kosel M.L., Bamlet W.R., Gulati R., Hayes S.N., Tweet M.S., Olson T.M. Susceptibility Locus for Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection. Circ Genom Precis Med. 2021;14(4):e003398. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003398.

47. Adlam D., Tweet M.S., Gulati R., Kotecha D., Rao P., Moss A.J., Hayes S.N. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Pitfalls of Angiographic Diagnosis and an Approach to Ambiguous Cases. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(16):1743-1756. doi:10.1016/j.jcin.2021.06.027

48. Shalhub S., Byers P.H., Hicks K.L., Coleman D.M., Davis F.M., De Caridi G. et al. A multi-institutional experience in vascular Ehlers-Danlos syndrome diagnosis. J Vasc Surg. 2020;71(1):149-157. doi:10.1016/j.jvs.2019.04.487.

49. O'Sullivan J.W., Raghavan S., Marquez-Luna C., Luzum J.A., Damrauer S.M., Ashley E.A., O'Donnell C.J., Willer C.J., Natarajan P.; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2022;146(8):e93-e118. doi: 10.1161/CIR.0000000000001077.

50. Lewis A.C.F., Green R.C., Vassy J.L. Polygenic risk scores in the clinic: Translating risk into action. HGG Adv. 2021;2(4):100047. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100047.

51. Polygenic Risk Score Task Force of the International Common Disease Alliance. Responsible use of polygenic risk scores in the clinic: potential benefits, risks and gaps. Nat Med. 2021;27(11):1876-1884. doi: 10.1038/s41591-021-01549-6.

52. Frank S.A. Robustness increases heritability: implications for familial disease. Evolution. 2023;77(3):655-659. doi: 10.1093/evolut/qpac026

Для цитирования: *Цыбин И.А., Хомутков А.Г., Насырова К.Р., Игбаева К.Н., Муллахметов А.Г., Пашаева С.А., Тагиева С.Р., Дзюбан А.А., Шайхутдинова И.И., Костоева Х.И., Мусаева А.Р., Гайнетдинова А.Ф., Ахметшин И.А. Генетические особенности спонтанной диссекции коронарных артерий: потенциальные диагностические и терапевтические возможности. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 136-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150*

To cite: *Tsybin I.A., Khomutkov A.G., Nasyrova K.R., Igbaeva K.N., Mullakhemetov A.G., Pashaeva S.A., Tagieva S.R., Dzyuban A.A., Shaikhutdinova I.I., Kostoeva Kh.I., Musaeva A.R., Gainetdinova A.F., Akhmetshin I.A. Genetic features of spontaneous coronary artery dissection: potential diagnostic and therapeutic possibilities. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 136-150. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-136-150*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «КОНДУИТ – АРТЕРИЯ» ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ СО СТЕНТОМ/БАЛЛОНОМ

А.В. Фролов

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

• В аналитическом обзоре предлагается обратиться к предложенной ранее концепции морфофункциональной системы «кондуит – артерия», используемой при «открытых» кардиохирургических вмешательствах.

• На основе указанной концепции приводится ее аналог в виде моделирования морфофункциональной системы «стент/баллон – артерия» для эндоваскулярного лечения коронарного атеросклероза.

Резюме

В обзорной статье приводится потенциальное моделирование взаимодействия стента/баллона с коронарной артерией по аналогии и на основе ранее предложенной концепции морфофункциональной системы «кондуит – артерия», которая обосновывает преимущества и недостатки различных вариантов коронарного шунтирования и имеет важное прикладное значение при выборе трансплантата. Указанное взаимодействие при проведении эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца играет важную роль в разработке нового поколения устройств, а также в управлении различными факторами, участвующими в профилактике дисфункции стента и прогрессирования коронарного атеросклероза.

Ключевые слова Морфофункциональная система • Стенты • Моделирование • Реваскуляризация миокарда • Атеросклероз

Поступила в редакцию: *27.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *14.07.2024;* ***принята к печати:*** *21.08.2024*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

PERSPECTIVE OF THE MORPHOFUNCTIONAL CONDUIT-ARTERY SYSTEM CONCEPT APPLICATION TO INTERACTION BETWEEN CORONARY ARTERY AND STENT/BALLON

A.V. Frolov

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

Highlights

• The analytical review proposes to refer to the previously proposed concept of the morphofunctional conduit-artery system used in open cardiac surgery.

• Based on this concept, an analogy is given for the modeling of a morphofunctional stent/balloon-artery system for endovascular treatment of coronary atherosclerosis.

Abstract

The review article describes potential modeling of the interaction of a stent/balloon with a coronary artery by analogy and on the basis of the previously proposed concept of the morphofunctional conduit-artery system, which substantiates the advantages and disadvantages of various options for coronary bypass grafting and has important applied significance when choosing a graft. This interaction during endovascular treatment of coronary artery disease is of great importance

Для корреспонденции: *Алексей Витальевич Фролов, kjerne@yandex.ru; адрес: бульвар академика им. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Aleksey V. Frolov, kjerne@yandex.ru; address: 6, Blvd named after Barbarash, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

for the development of a new generation of devices, as well as for the management of various factors involved in the prevention of stent dysfunction and progression of coronary atherosclerosis.

Keywords Morphofunctional system • Stents • Modeling • Myocardial revascularization • Atherosclerosis

Received: *27.06.2024;* ***received in revised form:*** *14.07.2024;* ***accepted:*** *21.08.2024*

Список сокращений

ВГА	– внутренняя грудная артерия	ОКС	– острый коронарный синдром
КА	– коронарные артерии	ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
МФС	– морфофункциональная система	ЭК	– эндотелиальные клетки

Введение

Как известно, морфофункциональная система (МФС) «кондуит – артерия» была концептуально предложена для прямой реваскуляризации миокарда в виде коронарного шунтирования с целью объяснения обоюдного взаимодействия аутогенных кондуита-донора и артерии-реципиента при их различных вариантах соединения. В настоящее время известно, что такая система представляет собой сформированную хирургическим путем целостную совокупность взаимосвязанных и взаимозависимых биологических структурных и функциональных элементов в ходе шунтирующей процедуры, которая реагирует на имеющийся атеросклероз коронарных артерий (КА) и способствует нормализации ишемизированной зоны миокарда [1]. Исходя из морфологического понимания, МФС «кондуит – артерия» представлена двумя видами соединений в виде артерио-артериального и венозно-артериального континуумов, на сравнении которых строится характеристика применения аутовенозных и аутоартериальных кондуитов в качестве шунтов и дается обоснование преимуществ и недостатков каждого из них. Вместе с тем фундаментальный научно-методологический принцип аналогии или соответствия показывает, что закономерности и архитектоника МФС «кондуит – артерия» могут быть экстраполированы на другой вариант реваскуляризации миокарда в виде чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), в том числе со стентированием, причем как на молекулярно-клеточном, так и анатомо-гистологическом уровнях. Учитывая, что в настоящее время ЧКВ является одной из наиболее частых процедур на КА, а успехи его выполнения при лечении ишемической болезни сердца зависят в том числе от долгосрочности функционирования самих стентов, такая проблема имеет высокую степень значимости как для практической, так и фундаментальной медицины [2].

Результаты стентирования коронарных артерий

С целью локального воздействия на атеросклеротический субстрат, суживающий просвет КА, в рамках ЧКВ со стентированием к настоящему времени было предложено три основных типа устройств: голометаллические стенты (BMS, bare-metal stent), стенты с лекарственным покрытием (DES, drug-eluting stent), биорезорбируемые стенты или скаффолды (BVS, bioresorbable vascular scaffold). На сегодняшний день чаще всего имплантируют стенты типа DES, поскольку их доказанная эффективность, связанная с фармакологическим агентом, покрывающим само устройство и существенно замедляющим процесс рестеноза по сравнению с другими, значительно выше, что дало повод больше не рассматривать BMS в качестве «золотого стандарта», не включая их в актуальные клинические рекомендации, а процедуры с BVS считать еще менее оптимальными в силу недостаточной проработки биотехнологических и других аспектов [3–5].

Важно отметить, что эффективность ЧКВ, как и в случае с коронарным шунтированием, может быть выражена в компетентности коронарного стента или свободе его от рестеноза и тромбоза, то есть ангиографически, а также в частоте появления в различные сроки больших неблагоприятных кардиоваскулярных событий, или MACCE (major adverse cardiac and cerebrovascular events), характеризующих клиническую сторону вопроса. Оба эти показателя, безусловно, сопряжены, так как сохранность имплантируемого устройства может гарантировать проходимость КА в конкретном пораженном участке сосудистого бассейна, что предполагает и отсутствие клинических проявлений, топически связанных с частью миокарда. Однако такая корреляция не всегда очевидна, кроме того, недостаточно изучена, при этом часть рестенозов в стентах протекает бессимптомно, особенно при незначительной степени сужения, а те, что проявляются клинически, могут манифестировать в виде острого коронарного синдрома (ОКС) вследствие тромбоза в этой зоне, а также критической потери площади просвета сосуда по причине гиперплазии интимы [6, 7]. По некоторым данным, только 25% пациентов с рестенозом стентов имеют при-

знаки нестабильной стенокардии, реже инфаркта миокарда, а, согласно регистру NCDR (National Cardiovascular Data Registry), включившего свыше 600 000 больных, почти 90% всех атеросклеротических поражений de novo после ЧКВ ассоциированы с признаками MACCE уже в ближайшие 3 года [8].

Многочисленные исследования демонстрируют высокую доказанную эффективность ЧКВ со стентированием у пациентов с ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, которое остается стандартом первичного лечения инфаркт-связанной артерии, включая стволовое поражение, особенно устройствами типа DES [9–11]. В основе механизма высокой эффективности ЧКВ в этих случаях лежит скорейшее механическое устранение препятствия кровотоку с последующей реперфузией ишемизированного миокарда и уменьшением зоны некроза, которые иногда сопровождаются реперфузионным синдромом [12]. С другой стороны, сравнительное изучение такого инвазивного подхода с оптимальной медикаментозной терапией у больных, имеющих хроническую и стабильную форму ишемической болезни сердца, не показывает явного преимущества, особенно в отдаленном периоде наблюдения. Так, в крупном метаанализе I. Bytyçi и коллег изучены MACCE в 15 рандомизированных контролируемых исследованиях, включая известные VA-study, TIME, MASS-II, IMCJ, COURAGE, BARI-2D, FAME-2, ORBITA, ISCHEMIA и др. Авторы пришли к выводу, что ЧКВ не улучшает клинические результаты, в том числе не снижает смертность в отдаленные сроки, даже если в ранний период наблюдения стентирование демонстрировало определенное преимущество [13]. В известном метаанализе M. Madhavam и соавт., посвященном сравнительной оценке частоты и предикторов MACCE при использовании стентов типа BMS и DES 1-го и 2-го поколений (DES-1 и DES-2), показано, что через год после ЧКВ различные сердечно-сосудистые события появлялись ожидаемо и достоверно чаще в группе BMS, чем в DES-1 и DES-2 соответственно (17,9 против 8,2 и 5,1% соответственно). Вместе с тем в более поздние сроки количество случаев MACCE было закономерно схоже в группах [14]. В отношении ангиографических результатов ЧКВ со стентированием в работе S. Cassese и соавт. также убедительно показано, что свобода от наступления рестенозом стента спустя 6–8 мес. значимо и последовательно увеличивается в зависимости от более нового поколения используемых устройств: для BMS она составляет около 70%, в то время как для DES-1 – 85%, а для DES-2 – 88% [15]. В еще одном метаанализе (Y. Wan и коллеги) продемонстрировано, что в течение года после ЧКВ прирост диаметра стеноза в стентах типа BVS был достоверно выше, чем в DES, составив 5,23% [16].

Общее представление о дисфункции коронарных стентов

Продолжая проводить параллели с дисфункцией коронарных шунтов, следует отметить дисфункцию коронарных стентов, в основе которой, как известно, может лежать либо его рестеноз, либо тромбоз. Оба этих состояния важно дифференцировать, так как и факторы, их вызывающие, и последующая тактика лечения в виде фармакологического пособия и механического устранения сосудистой обструкции могут быть принципиально разными, несмотря на то что пристеночный тромбоз способен вызывать в последующем стенотическое изменение, а сам стеноз, в результате развития неоатеросклероза привести к тромбозу. Под рестенозом стента принято понимать уменьшение диаметра КА > 50%, в то время как тромбоз стента – это острая или подострая окклюзия, которая, как правило, клинически связана с эпизодами ОКС или инфаркта миокарда [17]. Несмотря на различия в механизмах развития указанных состояний, они имеют схожие периоды возникновения и эволюции и в этом контексте могут быть объединены под общим названием «дисфункция стента». Так, в постимплантационном периоде возможно выделить три последовательных подпериода, в каждый из которых потенциально может развиться один из двух вариантов дисфункции стента на фоне имеющихся факторов риска: ранний – до 30 дней, средний – от месяца до года, поздний – более года.

В чем же заключается механизм дисфункции стента? В случае рестеноза все начинается с механического воздействия и денудации или потери внутреннего поверхностного сосудистого слоя, прежде всего эндотелия, который после этого уже не может выполнять свои физиологические функции ввиду массивного повреждения и малого количества сохранившихся клеток вслед за имплантацией коронарного стента. Далее это приводит к взаимодействию самого устройства и компонентов медии, а именно гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса, а также к контакту с циркулирующими компонентами крови. В условиях значительного дефицита оксида азота (NO) и простациклина (PGI2), являющимися важнейшими ангиопротекторами и модуляторами сосудистого тонуса, которые продуцируются эндотелием, возникает процесс депонирования тромбоцитов и фибриногена в месте имплантации и развитие сосудистого воспаления за счет секреции и взаимодействия интерлейкинов (IL-1β, IL-6), фактора некроза опухоли (TNF-α), молекул клеточной адгезии (VCAM-1), селектинов (L-, P-) и интегринов (β2-, Mac-1), последовательно приводящих через гиперплазию к неоатеросклерозу и повторному стенозу просвета [18]. Известны даже несколько морфологических паттернов или классификаций рестеноза стентов, например клас-

сификации R. Mehran, R. Waksman, S. Kang, N. Gonzalo и Z. Ali, которые имеют важное прикладное значение [19–23]. При этом в целом независимо от вида рестеноза факторами риска его развития являются: 1) общие, связанные с пациентом (сахарный диабет, почечная недостаточность, ОКС, женский пол, повторный рестеноз); 2) локальные ангиографические (длина поражения > 20 мм, диаметр < 3 мм, хроническая окклюзия, остиальное поражение, бифуркация, аутовенозное коронарное шунтирование, выраженный кальциноз, множественное поражение КА); 3) процедуральные (перераздувание, стеноз проксимальнее или дистальнее стента, большая диссекция КА, включая медию или > 3 мм протяженностью); 4) связанные со стентом (перелом стента, BMS, множественность слоев стента) [17]. Тромбоз стента может развиваться в любой из постимплантационных подпериодов и также связан с денудацией интимы и хроническим воспалением. Можно говорить, что в ранние сроки тромбоз происходит вследствие привлечения к месту поврежденной интимы большого количества кровяных пластинок, взаимодействующих с коллагенсодержащим внеклеточным матриксом при участии различных гликопротеинов (GP-VI, GP-Ib, GP-V, GP-IX) и фактора фон Виллебранда, кроме этого, определенную роль играет высокое напряжение сосудистого сдвига. В более поздний период тромбоз может развиваться как за счет воспаления в месте стента посредством взаимодействия материала самого устройства и сосудистой стенки, так и вследствие повреждения атеросклеротических бляшек, образованных в самом стенте de novo [18]. Факторами риска тромбоза также являются: 1) общие, связанные с пациентом (ОКС, дисфункция левого желудочка, сахарный диабет, почечная недостаточность, COVID-19); 2) локальные ангиографические (некротическое ядро атеросклеротических бляшек, бифуркация, предшествующая лучевая терапия, множественное поражение КА, входящая и исходящая обструкция); 3) процедуральные (длина стента, перераздувание, феномен no reflow, резидуальный стеноз, диссекция, множественное стентирование, бифуркационное стентирование); 4) связанные со стентом (биосовместимый полимер, толщина полимера/стента, дозировка фармакологического агента); 5) связанные с агрегацией тромбоцитов (адгезия, CYP2C19-полиморфизм, высокая активность тромбоцитов, тип антиагрегантов, продолжительность двойной антиагрегантной терапии) [17].

В настоящее время основные методы, направленные на профилактику и устранение дисфункции коронарных стентов, включают проведение лекарственной терапии, а именно прием статинов, антиагрегантов, интракоронарное введение препаратов группы ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa, а также локальное воздействие на зону коронарной обструкции. Причем в случае с рестенозом стента предлагаются такие методики, как традиционная баллонная ангиопластика, повторное стентирование с использованием DES, использование режущих баллонов, прямая или ротационная атерэктомия, лазерная ангиопластика, сосудистая брахитерапия, интраваскулярная литотрипсия, применение BVS, методика DCB (drug-coated balloon), а при тромбозе стента также использование традиционной баллонной ангиопластики, повторного стентирования с помощью DES и аспирационной тромбэктомии [17, 24–26].

Морфофункциональная бионическая система как возможный ключ к пониманию улучшения результатов коронарной интервенции

Основываясь на определении и особенностях структуры МФС «кондуит – артерия», формируемой в ходе коронарного шунтирования, можно сказать, что модель МФС «стент/баллон – артерия» будет включать в себя также три важнейших элемента: стент/баллон-донора, КА-реципиента и кровь. Все эти элементы представляют собой единый взаимосвязанный комплекс, отражающий различные молекулярные, клеточные, биохимические, биофизические и гистологические факторы, и по сути являются особой бионической системой, поскольку один из составляющих, а именно стент, представляет собой искусственно созданное устройство, имплантируемое в КА с целью ее армирования и локального лекарственного воздействия. Такая важная особенность отличает МФС «стент/баллон – артерия» от классической МФС «кондуит – артерия», которая является в своей основе аутобионической системой и предполагает хирургическое использование исключительно аутотканей, как и в случае процедуры Росса, кардиомиопластики и др. [27, 28].

Известно, что при контакте стента со стенкой КА происходит целый каскад реакций, обусловленный как механическим воздействием инородного тела на биологическую ткань, так и химическими веществами, входящими в состав его покрытия. Как происходит повреждение и развитие рестеноза и тромбоза стента после имплантации, показано выше, однако помимо этого важными вопросами остаются иммунная реакция КА в ответ на синтетический материал, из которого сделан сам стент, а также его лекарственное влияние, направленное на различные факторы КА, что демонстрирует в некотором смысле баланс между взаимодействующими элементами такой системы [2, 29–31].

В настоящее время причинами гиперчувствительности как иммунной реакции на имплантируемый стент могут быть три его составляющих: 1) металл, входящий в состав каркаса устройства, на-

пример нержавеющая сталь, а также такие элементы, как Ni, Co, Cr, Pt, Au или Mo; 2) антипролиферативные лекарства, например mTOR-ингибиторы – рамапицин (сиролимус, эверолимус, зотаролимус, миолимус, неолимус, биолимус), таксаны – паклитаксел, ингибиторы кальциневрина – такролимус, цитотоксические антибиотики – актиномицин-D; 3) полимеры, контролирующие высвобождение антипролиферативных веществ (поли-н-бутилметакрилат, поли-D, L-лактат, полигексил метакрилат, поливинил ацетат, поливинил пирролидон, термопластический силикон-поликарбонат-уретан и др.) [30, 32]. Очевидно, что инородный материал устройства, в частности его каркас, вызывает различные реакции гиперчувствительности, включая такое состояние, как синдром Коуниса, представляющий собой ОКС аллергического генеза, ведущие к рестенозу и тромбозу даже в отдаленные сроки наблюдения [33]. С другой стороны, антипролиферативные лекарственные средства, наносимые на стент и препятствующие развитию самого рестеноза, подавляют клеточный рост, пролиферацию и апоптоз, но в могут вызывать локальные реакции со стороны стенки КА. Так, например, S. Cook и коллеги, используя внутрисосудистое ультразвуковое исследование и гистологический анализ аспирированных тромбов из просвета стентированной КА, ранее показали, что имплантация DES 1-го поколения (сиролимус-покрытого стента Cypher) способна вызывать васкулит, который может быть ассоциирован с поздними и очень поздними тромбозами стента, возникающими в том числе при активном участии эозинофилов [34]. Кроме этого, в некоторых клинических случаях продемонстрировано, что стентируемый сосуд может испытывать значительное влияние полимеров, входящих в состав устройства, наряду с антипролиферативным покрытием. В работе F. Otsuka и соавт. на материале *post mortem* показано, что спустя 8 мес. после имплантации DES 2-го поколения Resolute и XIENCE Xpedition в месте стентирования обнаруживаются депозиты фибрина и признаки периартериита в виде инфильтрации макрофагов, Т-лимфоцитов, эозинофилов и многоядерных гигантских клеток, которые, по мнению авторов, связаны с полимером [35]. Вместе с тем эволюция технологии изготовления стентов позволяет сводить к минимуму данную аллергическую реакцию путем разработки новых биодеградируемых полимерных, а также бесполимерных устройств [36].

Среди лекарств, которыми покрывают стенты в качестве антипролиферативных веществ, как было указано, выделяют четыре основные группы. DES 1-го поколения, используемые с 2003 г., характеризуются тем, что в их состав входят такие вещества, как сиролимус, паклитаксел и актиномицин-D. DES 2-го поколения, появившиеся в 2004 г., включают лекарственные вещества типа эверо- и зотаролимус, которые являются производными сиролимуса и имеют в основе тот же механизм действия, а также паклитаксел и токралимус. DES 3-гот поколения, представленные в виде стентов с биодеградируемыми полимерами, а также бесполимерными стентами, могут иметь в составе сиро- и биолимус. Кроме этого, отдельно стоящие BVS, которые иногда относят к 4-му поколению, в частности Absorb, высвобождают эверолимус. Все используемые антипролиферативные вещества направлены главным образом на торможение клеточного цикла гладкомышечных клеток в фазы G1, G2, M или S, а также на уменьшение проницаемости эндотелиального барьера, проявляя цитотоксичность, вместе с тем эти же лекарства могут ингибировать и локальное клеточное восстановление после повреждения стенки сосуда в ходе ЧКВ [29, 31, 32, 37]. Наряду с указанными элюирующими веществами существуют и другие, которые разрабатываются в настоящее время *in vitro* и *in vivo* с целью улучшения процессов реэндотелизации в месте имплантации устройства, например у пациентов с сахарным диабетом в виде нановолокнистого вилдаглипина – представителя высокоселективных ингибиторов дипептилпептидазы-4 [38]. Еще одним перспективным веществом для покрытия стента является TiN (нитрид титана), который значимо уменьшает количество депозитов фибрина, замедляет формирование гиперплазии интимы, а также потенциально является донатором NO, важнейшего вазодилататора и ангиопротектора. Благодаря этим свойствам такие стенты могут превосходить даже классические DES, используемые в том числе при экстренном ЧКВ, однако вопрос их внедрения в рутинную практику также не однозначен и требует дальнейшего изучения [39, 40].

Согласно некоторым данным, идеальный стент должен соответствовать следующим условным критериям: 1) наличие очень низкопрофильной доставочной системы; 2) высокая гибкость и податливость благодаря гибридной конструкции с открытыми ячейками; 3) более тонкие страты; 4) достаточная рентгеноконтрастность и радиальная прочность; 5) баллон высокого давления, пригодный для прямого стентирования; 6) использование антипролиферативных лекарств группы лимусов; 7) выведение препарата в течение 60–90 дней с последующим полным прекращением высвобождения вещества; 8) стимуляция ранней эндотелизации; 9) наличие поверхности, устойчивой к тромбообразованию; 10) применение биоразлагаемого биополимерного покрытия; 11) минимальная продолжительность двойной антиагрегантной терапии [41].

В контексте рассматриваемого вопроса важно указать на одну из наших работ, опубликованную в 2020 г., в которой в ходе измерения генной и белковой экспрессии молекул, ответственных за эндо-

телиальный гомеостаз в эндотелиальных клетках (ЭК) КА, сокультивированных с ЭК внутренней грудной артерии (ВГА) или ЭК большой подкожной вены в качестве двух *in vitro* моделей МФС «кондуит – артерия», было показано, что взаимодействие эндотелия КА и ВГА характеризуется повышенной экспрессией эндотелиальной синтазы NO (eNOS), ответственной за синтез одноименного вещества, маркера артериальной эндотелиальной дифференцировки HES-1, поддерживающего единство артерио-артериального континуума, и сниженной экспрессией транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода SNAI-l и SLUG, отражающих уменьшение перехода ЭК в гладкомышечные клетки и вероятность развития фиброза, в сравнении со взаимодействием КА и большой подкожной вены. Кроме этого, продемонстрировано, что сокультивирование ЭК КА и ЭК ВГА способствует выделению в микроокружение проангиогенных молекул, ответственных в том числе за стимулирование процесса регенерации [42]. Полученные результаты позволили прийти к выводу о том, что на уровне эндотелия, как главного участника и молекулярно-клеточного плацдарма взаимодействия в МФС «кондуит – артерия», ВГА могут иметь значимое преимущество перед большой подкожной веной, используемой в качестве шунта, что частично проливает свет на проблему выбора оптимального кондуита для реваскуляризации миокарда, и делают такие системы наиболее стабильными и долгосрочными. Эти же результаты небезосновательно могут быть используемы при понимании того, как стент или баллон может взаимодействовать с КА, а также для формирования фундаментальной базы при создании наиболее эффективного устройства, препятствующего в том числе своей дисфункции и улучшающего клинические результаты ЧКВ в отдаленные сроки. Предполагается, что именно такой биологически обусловленный подход, заимствованный из аутоартериального коронарного шунтирования и основанный на понимании природы высокой устойчивости ВГА к атеросклерозу при контакте с КА, может стать ключевым. Недаром C. Spadaccio и соавт. в одном из своих фундаментальных исследований указывали на параллельность и некоторую аналогию в процессах рестеноза стента, дисфункции большой подкожной вены в качестве шунта и особенностях ВГА, называя образно последнюю «графтом с лекарственным покрытием» [43].

Какие же пути могут быть рассмотрены в качестве перспективных направлений, исходя из потенциального моделирования МФС «стент/баллон – артерия»? Идеальным вариантом должна стать консолидированная разработка устройства, которое легко имплантируется, выполняет свою локальную лечебную функцию за счет различных механизмов в виде редуцирования или даже полной инволюции атеросклеротических бляшек по типу «чистки сосудов», затем растворяется, не оставляя после себя никаких конструктивных элементов. Кроме того, отличительной особенностью такого устройства должна стать возможность отдаленного управления с помощью гаджета, компьютера или иного внешнего прибора с целью тонкой регуляции и контроля выделения фармакологического вещества и детекции ответной секреторной активности самой КА, что делает МФС «стент/баллон – артерия» «умной» системой», стент которой можно отнести к 5-му поколению, отражающему возможности всех современных технологий. Подобный сценарий выглядит несколько футуристичным, однако многие из вышеперечисленных подходов уже активно изучаются и транслируются в медицину и биологию. Например, совершенно не нова концепция полностью резорбируемых стентов или скаффолдов. Как известно, BVS способны обеспечить временную механическую и лекарственную поддержку стенки КА с последующим своим растворением, при этом период нахождения в просвете сосуда у этих устройств составляет в среднем около 2–3 лет. В основе каркаса таких стентов, как, например, Absorb, DESolve или Fantom, лежит мономолимер поли-l-лактид. Помимо этого, к использованию также предлагаются BVS с металлической основой в виде Mg или Fe – DREAMS 1G и IBS, а на стадии изучения находятся устройства типа FORTITUDE, XINSORB, Firesorb, а также отечественные разработки на основе поли-3-гидроксибутирата и др. Однако, несмотря на обилие представленных BVS, результаты их имплантации противоречивы ввиду такой дисфункции, как тромбоз стента, а также возврата клинических симптомов по сравнению с другими устройствами [44–47].

Редукции и даже растворению атеросклеротических бляшек также уделяется большое внимание в качестве одной из перспективных стратегий по воздействию на внутрисосудистый атеросклеротический субстрат. С этой целью предлагаются такие патогенетические методы, как реверсия эндотелиально-мезенхимального перехода, ингибирование дедифференциации сосудистых гладкомышечных клеток для сохранения их контрактильного фенотипа, активация эффероцитоза, то есть удаление апоптотических клеток в ходе фагоцитоза, усиление поляризации М2-фенотипа макрофагов, ассоциированных с атеросклеротическими бляшками, кроме этого, технология тераностики в виде направленной доставки фармакологических композиций за счет иммуноглобулинов или фотолюминесцентных наночастиц с нацеливающими модулями, которые обеспечивают их транспорт к клеткам-мишеням, фотодинамическая терапия, основанная на применении света и фотосенсибилизаторов, а также прямое химическое растворение атеросклеротических

бляшек путем использования многокомпонентного запатентованного раствора [48–50].

Внешнему управлению также посвящен ряд наиболее передовых исследований. Так, для контроля биологических систем в виде белков, клеток и клеточных консорциумов извне предложено использовать окислительно-восстановительный потенциал, который позволяет быстро обеспечить передачу информации для их координации на примере экспериментов с *Escherichia coli* [51]. Проводятся разработки по удаленному управлению бесклеточной экспрессии генов закрытых систем с использованием множественных ортогональных световых волн по принципу «включение/выключение» [52]. Кроме этого, для регуляции генной экспрессии и миграции клеток может быть использована магниторецепция – как способность преобразования магнитного поля в клеточный ответ [53, 54].

Еще одним из возможных путей моделирования МФС «стент/баллон – артерия» может быть использование различных факторов, обусловливающих высокую компетентность ВГА как коронарного шунта и взаимовыгодные паракринные взаимодействия между кондуитом и КА в качестве лекарств и веществ-модуляторов, которые наносятся на баллон с лекарственным покрытием или DCB для его применения с целью воздействия на зону атеросклеротического поражения в виде раздувания на 30–60 секунд без необходимости имплантации какого-либо иного устройства. В настоящее время DCB могут иметь на своей поверхности, как и в случае со стентами типа DES, такие лекарства, как сиролимус, эверолимус, такролимус и паклитаксел. Применение DCB возможно во многих клинических ситуациях, когда используется ЧКВ со стентированием, а именно при рестенозе стента, бифуркационном поражении, хронической окклюзии КА, сосудов малого диаметра. В первом и пока единственном метаанализе 2024 г., проведенном B. Rivero-Santano и коллегами, показано, что баллоны с покрытием не уступают стентам при воздействии на КА с кальцинированным поражением, что тем самым доказывает высокую степень значимости и необходимости изучения данного направления [55, 56].

Подводя итог вышесказанному, важно отметить, что предлагаемая бионическая модель МФС «стент/баллон – артерия», основанная на ранее разработанной концепции, используемой в «открытой» коронарной хирургии, представляется весьма перспективной, поскольку системно охватывает и функционирование устройства, и ответ КА с возможностью их внешнего управления. Данный подход происходит из логического и последовательного взаимодействия между элементами модели, в основе которого лежит биологический фундамент, отражающий естественные возможности аутотканей организма. Последнее открывает огромные возможности в лечении не только ишемической болезни сердца и атеросклероза, но и других сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с использованием различных имплантируемых устройств.

REVIEWS

Конфликт интересов

А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работы выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 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 (научный руководитель – академик РАН О.Л. Барбараш)».

Информация об авторах

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, врач – сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Author Information Form

Frolov Alexey V., MD, DSc, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023:9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575

3. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo A., Urban P., Kaiser C., Remkes W., Räber L., de Belder A., van ’t Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2019:393: 2503-10. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X

4. Jackson-Smith E., Zioupos S., Banerjee P. Bioresorbable vascular scaffolds versus conventional drug-eluting stents across time: a meta-analysis of randomised controlled trials. Open Heart. 2022:9:e002107. doi:10.1136/openhrt-2022-002107

5. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022:18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039

6. Pelliccia F., Zimarino M., Niccoli G., Morrone D., De Luca G., Miraldi F., De Caterina R. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways. Eur Heart J Open. 2023 Aug 24;3(5):oead083. doi: 10.1093/ehjopen/oead083

7. Paramasivam G., Devasia T., Ubaid S., Shetty A., Nayak K., Pai U., Rao M.S. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. The Egyptian Heart Journal. 2019:71:28. doi: 10.1186/s43044-019-0025-z

8. Condello F., Spaccarotella C., Sorrentino S., Indolfi C., Stefanini G.G., Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. J. Clin. Med. 2023:12:1238. doi: 10.3390/jcm12031238

9. Chacko L., Howard J.P., Rajkumar C., Nowbar A.N., Kane C., Mahdi D., Foley M., Shun-Shin M., Cole G., Sen S., Al-Lamee R., Francis D.P., Ahmad Y. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:e006363. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363

10. Saito Y., Oyama K., Tsujita K., Yasuda S., Kobayashi Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond. Journal of Cardiology. 2023:168-178. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.003

11. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Urban P., Kaiser C., Räber L., de Belder A., Remkes W., van't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Esposito G., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. J Am Heart Assoc. 2021:10:e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828

12. Yamada K., Mizutani Y., Nakamura H., Ukaji T., Sato H., Koshikawa Y., Hori Y., Itabashi Y., Nakahara S., Ishikawa T., Kobayashi S., Taguchi I. Reperfusion Injury after Acute Myocardial Infarction. Dokkyo Medical Journal 2022:1(4): 274-284. doi: 10.51040/dkmj.2022-028

13. Bytyçi I., Morina D., Bytyqi S., Bajraktari G., Henein M.Y. Percutaneous Coronary Intervention Is Not Superior to Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2023:12:1395. doi: 10.3390/jcm12041395

14. Madhavan M.V., Kirtane A.J., Redfors B., Généreux P., Ben-Yehuda O., Palmerini T., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Smits P.C., von Birgelen C., Mehran R., McAndrew T., Serruys P.W., Leon M.B., Pocock S.J., Stone G.W. Stent-Related Adverse Events > 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JACC. 2020:75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058

15. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., Pinieck S., Joner M., Ibrahim T., King L.A., Fusaro M., Laugwitz K.-L., Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. Heart 2014;100:153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

16. Wan Y-D., Wang D-Y., Deng W-Q., Lai S-J., Wang X. Bioresorbable scaffolds vs. drug-eluting stents on short- and mid-term target lesion outcomes in patients after PCI: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 9:949494. doi: 10.3389/fcvm.2022.949494

17. Klein L.W., Nathan S., Maehara A., Messenger J., Mintz G.S., Ali Z.A., Rymer J., Sandoval Y., Al-Azizi K., Mehran R., Rao S.V., Lotfi A. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2023:100971. doi: 10.1016/j.jscai.2023.100971

18. Clare J., Ganly J., Bursill C.A., Sumer H., Kingshott P., de Haan J.B. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. Biomolecules. 2022:12:430. doi: 10.3390/biom12030430

19. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation. 1999:100(18):1872-1878. doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872

20. Shlofmitz E., Iantorno M., Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and stateof-the-art review. Circ Cardiovasc Interv. 2019:12(8): e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023

21. Kang S.J., Mintz G.S., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Han K.H., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Am J Cardiol. 2010:106(11):1561-1565. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.031

22. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., van Beusekom H.M., Garcia-Garcia H.M., van Soest G., van der Giessen W., Regar E. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. Am Heart J. 2009:158(2):284-293. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004

23. Ali Z.A., Roleder T., Narula J., Mohanty B.D., Baber U., Kovacic J.C., Mintz G.S., Otsuka F., Pan S., Virmani R., Sharma S.K., Moreno P., Kini A.S. Increased thin-cap neoatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents. Circ Cardiovasc Interv. 2013:6(5):507-517. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000248

24. Her A.-Y., Shin E.-S. Current Management of In-Stent Restenosis. Korean Circ J. 2018:48(5):337-349. doi: 10.4070/kcj.2018.0103

25. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. Journal of Geriatric Cardiology 2018:15:173-184. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007

26. Bajeu I.-T., Niculescu A.-G., Scafa-Udris te A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci 2024:25:1715. doi: 10.3390/ijms25031715

27. Ashrafian H., Darzi A., Athanasiou T. Auto-bionics – a new paradigm in Regenerative Medicine and Surgery. Regen Med. 2010:5(2):279-288. doi: 10.2217/rme.10.2

28. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. … док. мед. наук. Кемерово, 2023. 388 с.

29. Gori T. Vascular Wall Reactions to Coronary Stents – Clinical Implications for Stent Failure. Life. 2021:11:63. doi: 10.3390/life11010063

30. Hu W., Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials. Front. Bioeng Biotechnol. 2022:10:1003322. doi: 10.3389/fbioe.2022.1003322

31. Brami P., Fischer Q., Pham V., Seret G., Varenne O., Picard F. Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. J Clin Med. 2023:12:6711. doi: 10.3390/jcm12216711

32. Nicolas J., Pivato C.A., Chiarito M., Beerkens F., Cao D., Mehran R. Evolution of drug-eluting coronary stents: a backand-forth journey from the bench to bedside. Cardiovascular Research. 2023:119:631-646. doi: 10.1093/cvr/cvac105

33. Chioncel V., Andrei C.L., Brezeanu R., Sinescu C., Avram A., Tatu A.L. Some Perspectives on Hypersensitivity to Coronary Stents. International Journal of General Medicine 2021:14:4327-4336. doi: 10.2147/IJGM.S326679

34. Cook S., Ladich E., Nakazawa G., Eshtehardi P., Neidhart M., Vogel R., Togni M., Wenaweser P., Billinger M., Seiler C., Gay S., Meier B., Pichler W.J., Jüni P., Virmani R., Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. Circulation. 2009:120(5):391-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.

35. Otsuka F., Yahagi K., Ladich E., Kutys R., Alexander R., Fowler D., Virmani R., Joner M. Hypersensitivity reaction in the US food and drug administration-approved second-generation drug-eluting stents: Histopathological assessment with ex vivo optical coherence tomography. Circulation. 2015:131(3):322-324. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012658

36. Strohbach A., Busch R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. International Journal of Polymer Science. 2015:782653. doi: 10.1155/2015/782653

37. Kozlik M., Harpula J., Chuchra P.J., Nowak M., Wojakowski W., Gasior P. Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress. Biomimetics. 2023:8:72. doi: 10.3390/biomimetics8010072

38. Marei I., Ahmetaj-Shala B., Triggle C.R. Biofunctionalization of cardiovascular stents to induce endothelialization: Implications for instent thrombosis in diabetes. Front Pharmacol. 2022:13:982185. doi: 10.3389/fphar.2022.982185

39. Daoud F.C., Catargi B., Karjalainen P.P., Gerbaud E. Five-Year Efficacy and Safety of TiNO-Coated Stents Versus Drug-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Med. 2023:6;12(21):6952. doi: 10.3390/jcm12216952

40. Saqib M., Kuzmin O.S., Kraskiewicz H., Wasyluk L., Cuniberti G., Ficai A.A., Pichugin V.F., Opitz J., Beshchasna N. Evaluation of in Vitro Corrosion Behavior of Titanium Oxynitride Coated Stainless Steel Stents. IEEE Access, 2021:9:59766-59782. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3072597

41. Lee D.-H., de la Torre Hernandez J.M. The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. European Cardiology Review 2018:13(1):54-9. doi: 10.15420/ecr.2018:8:2

42. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020:21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032

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

44. Peng X., Qu W., Jia Y., Wang Y., Yu B., Tian J. Bioresorbable Scaffolds: Contemporary Status and Future Directions. Front Cardiovasc Med. 2020:30(7):589571. doi: 10.3389/fcvm.2020.589571

45. Forrestal B., Case B.C., Yerasi C., Musallam A., Chezar-Azerrad C., Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2020:29:11(2):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10402

46. Stone G.W., Kereiakes D.J., Gori T., Metzger D.C., Stein B., Erickson M., Torzewski J., Kabour A., Piegari G., Cavendish J., Bertolet B., Stockelman K.A., West N.E.J., Ben-Yehuda O., Choi J.W., Marx S.O., Spertus J.A., Ellis S.G.; ABSORB IV Investigators. 5-Year Outcomes After Bioresorbable Coronary Scaffolds Implanted With Improved Technique. J Am Coll Cardiol. 2023:18:82(3):183-195. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.003

47. Shishatskaya E.I., Menzyanova N.G., Shumilova A.A. The effect of the chemical composition and structure of polymer films made from resorbable polyhydroxyalkanoates on blood cell response. Int J Biol Macromol. 2019:1(141):765-775. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.015

48. Barungi S., Hernández-Camarero P., Moreno-Terribas G., Villalba-Montoro R., Marchal J.A., López-Ruiz E., Perán M. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. Front Cell Dev Biol. 2023:16(11):1148768. doi: 10.3389/fcell.2023.1148768

49. Aziz K.S., Saxton G.M., inventors; Atherolysis Medical, Inc., assignee. Atherosclerotic plaque dissolution composition. United States patent US 13/087,520. 2011 Apr 15

50. Aprotosoaie A.C., Costache A.-D., Costache I.-I. Therapeutic Strategies and Chemoprevention of Atherosclerosis: What Do We Know and Where Do We Go? Pharmaceutics. 2022:14:722. doi: 10.3390/ pharmaceutics14040722

51. Wang S., Chen C.Y., Rzasa J.R., Tsao C.Y., Li J., Van Arsdale E., Kim E., Zakaria F.R., Payne G.F., Bentley W.E. Redox-enabled electronic interrogation and feedback control of hierarchical and networked biological systems. Nat Commun. 2023:14(1):8514. doi: 10.1038/s41467-023-44223-w

52. Mazzotti G., Hartmann D., Booth M.J. Precise, Orthogonal Remote-Control of Cell-Free Systems Using Photocaged Nucleic Acids. J Am Chem Soc. 2023:145(17):9481-9487. doi: 10.1021/jacs.3c01238

53. Mundell J.W., Brier M.I., Orloff E., Stanley S.A., Dordick J.S. Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species. iScience. 2024:27(3):109186. doi: 10.1016/j.isci.2024.109186

54. Mosabbir A.A., Truong K. Genetically Encoded Circuit for Remote Regulation of Cell Migration by Magnetic Fields. ACS Synth Biol. 2018:7(2):718-726. doi: 10.1021/acssynbio.7b00415

55. Wang L., Li X., Li T., Liu L., Wang H., Wang C. Novel application of drug-coated balloons in coronary heart disease: A narrative review. Front Cardiovasc Med. 2023:10:1055274. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055274

56. Rivero-Santana B., Jurado-Roman A., Galeote G., Jimenez-Valero S., Gonzalvez A., Tebar D., Moreno R. Drug-Eluting Balloons in Calcified Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Clinical and Angiographic Outcomes. J Clin Med. 2024:13(10):2779. doi: 10.3390/jcm13102779

REFERENCES

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

2. Ahadi F., Azadi M., Biglari M., Bodaghi M., Khaleghian A. Evaluation of coronary stents: A review of types, materials, processing techniques, design, and problems. Heliyon. 2023:9(2):e13575. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13575

3. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Baldo A., Urban P., Kaiser C., Remkes W., Räber L., de Belder A., van 't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-eluting or bare-metal stents for percutaneous coronary intervention: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised

clinical trials. Lancet. 2019:393: 2503-10. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30474-X

4. Jackson-Smith E., Zioupos S., Banerjee P. Bioresorbable vascular scaffolds versus conventional drug-eluting stents across time: a meta-analysis of randomised controlled trials. Open Heart. 2022:9:e002107. doi:10.1136/openhrt-2022-002107

5. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022:18;145(3):e4-e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039

6. Pelliccia F., Zimarino M., Niccoli G., Morrone D., De Luca G., Miraldi F., De Caterina R. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways. Eur Heart J Open. 2023 Aug 24;3(5):oead083. doi: 10.1093/ehjopen/oead083

7. Paramasivam G., Devasia T., Ubaid S., Shetty A., Nayak K., Pai U., Rao M.S. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. The Egyptian Heart Journal. 2019:71:28. doi: 10.1186/s43044-019-0025-z

8. Condello F., Spaccarotella C., Sorrentino S., Indolfi C., Stefanini G.G., Polimeni A. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. J. Clin. Med. 2023:12:1238. doi: 10.3390/jcm12031238

9. Chacko L., Howard J.P., Rajkumar C., Nowbar A.N., Kane C., Mahdi D., Foley M., Shun-Shin M., Cole G., Sen S., Al-Lamee R., Francis D.P., Ahmad Y. Effects of Percutaneous Coronary Intervention on Death and Myocardial Infarction Stratified by Stable and Unstable Coronary Artery Disease A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13:e006363. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006363

10. Saito Y., Oyama K., Tsujita K., Yasuda S., Kobayashi Y. Treatment strategies of acute myocardial infarction: updates on revascularization, pharmacological therapy, and beyond. Journal of Cardiology. 2023:168-178. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.07.003

11. Piccolo R., Bonaa K.H., Efthimiou O., Varenne O., Urban P., Kaiser C., Räber L., de Belder A., Remkes W., van't Hof A.W.J., Stankovic G., Lemos P.A., Wilsgaard T., Reifart J., Rodriguez A.E., Ribeiro E.E., Serruys P.W.J.C., Abizaid A., Sabaté M., Byrne R.A., de la Torre Hernandez J.M., Wijns W., Esposito G., Jüni P., Windecker S., Valgimigli M. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Left Anterior Descending or Left Main Coronary Artery Revascularization. J Am Heart Assoc. 2021:10:e018828. doi: 10.1161/JAHA.120.018828

12. Yamada K., Mizutani Y., Nakamura H., Ukaji T., Sato H., Koshikawa Y., Hori Y., Itabashi Y., Nakahara S., Ishikawa T., Kobayashi S., Taguchi I. Reperfusion Injury after Acute Myocardial Infarction. Dokkyo Medical Journal 2022:1(4): 274-284. doi: 10.51040/dkmj.2022-028

13. Bytyçi I., Morina D., Bytyqi S., Bajraktari G., Henein M.Y. Percutaneous Coronary Intervention Is Not Superior to Optimal Medical Therapy in Chronic Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2023:12:1395. doi: 10.3390/jcm12041395

14. Madhavan M.V., Kirtane A.J., Redfors B., Généreux P., Ben-Yehuda O., Palmerini T., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Smits P.C., von Birgelen C., Mehran R., McAndrew T., Serruys P.W., Leon M.B., Pocock S.J., Stone G.W. Stent-Related Adverse Events > 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. JACC. 2020:75(6):590-604. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.058

15. Cassese S., Byrne R.A., Tada T., Pinieck S., Joner M., Ibrahim T., King L.A., Fusaro M., Laugwitz K.-L., Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. Heart 2014;100:153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

16. Wan Y-D., Wang D-Y., Deng W-Q., Lai S-J., Wang X. Bioresorbable scaffolds vs. drug-eluting stents on short- and mid-term target lesion outcomes in patients after PCI: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022 9:949494. doi: 10.3389/fcvm.2022.949494

17. Klein L.W., Nathan S., Maehara A., Messenger J., Mintz G.S., Ali Z.A., Rymer J., Sandoval Y., Al-Azizi K., Mehran R., Rao S.V., Lotfi A. SCAI Expert Consensus Statement on Management of In-Stent Restenosis and Stent Thrombosis. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions 2023:100971. doi: 10.1016/j.jscai.2023.100971

18. Clare J., Ganly J., Bursill C.A., Sumer H., Kingshott P., de Haan J.B. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. Biomolecules. 2022:12:430. doi: 10.3390/biom12030430

19. Mehran R., Dangas G., Abizaid A.S., Mintz G.S., Lansky A.J., Satler L.F., Pichard A.D., Kent K.M., Stone G.W., Leon M.B. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation. 1999:100(18):1872-1878. doi: 10.1161/01.cir.100.18.1872

20. Shlofmitz E., Iantorno M., Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and stateof-the-art review. Circ Cardiovasc Interv. 2019:12(8): e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023

21. Kang S.J., Mintz G.S., Park D.W., Lee S.W., Kim Y.H., Lee C.W., Han K.H., Kim J.J., Park S.W., Park S.J. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Am J Cardiol. 2010:106(11):1561-1565. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.07.031

22. Gonzalo N., Serruys P.W., Okamura T., van Beusekom H.M., Garcia-Garcia H.M., van Soest G., van der Giessen W., Regar E. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis. Am Heart J. 2009:158(2):284-293. doi: 10.1016/j.ahj.2009.06.004

23. Ali Z.A., Roleder T., Narula J., Mohanty B.D., Baber U., Kovacic J.C., Mintz G.S., Otsuka F., Pan S., Virmani R., Sharma S.K., Moreno P., Kini A.S. Increased thin-cap neoatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents. Circ Cardiovasc Interv. 2013:6(5):507-517. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000248

24. Her A.-Y., Shin E.-S. Current Management of In-Stent Restenosis. Korean Circ J. 2018:48(5):337-349. doi: 10.4070/kcj.2018.0103

25. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. Journal of Geriatric Cardiology 2018:15:173-184. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007

26. Bajeu I.-T., Niculescu A.-G., Scafa-Udris te A., Andronescu E. Intrastent Restenosis: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci 2024:25:1715. doi: 10.3390/ijms25031715

27. Ashrafian H., Darzi A., Athanasiou T. Auto-bionics – a new paradigm in Regenerative Medicine and Surgery. Regen Med. 2010:5(2):279-288. doi: 10.2217/rme.10.2

28. Frolov A.V. Morfofunkcional'naja sistema konduit-arterija: kliniko-patofiziologicheskaja koncepcija kak osnova jeffektivnosti autoarterial'nogo koronarnogo shuntirovanija: diss. … dok. med. nauk. Kemerovo, 2023. (In Russian)

29. Gori T. Vascular Wall Reactions to Coronary Stents – Clinical Implications for Stent Failure. Life. 2021:11:63. doi: 10.3390/life11010063

30. Hu W., Jiang J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials. Front. Bioeng Biotechnol. 2022:10:1003322. doi: 10.3389/fbioe.2022.1003322

31. Brami P., Fischer Q., Pham V., Seret G., Varenne O., Picard F. Evolution of Coronary Stent Platforms: A Brief

Overview of Currently Used Drug-Eluting Stents. J Clin Med. 2023:12:6711. doi: 10.3390/jcm12216711

32. Nicolas J., Pivato C.A., Chiarito M., Beerkens F., Cao D., Mehran R. Evolution of drug-eluting coronary stents: a backand-forth journey from the bench to bedside. Cardiovascular Research. 2023:119:631-646. doi: 10.1093/cvr/cvac105

33. Chioncel V., Andrei C.L., Brezeanu R., Sinescu C., Avram A., Tatu A.L. Some Perspectives on Hypersensitivity to Coronary Stents. International Journal of General Medicine 2021:14:4327-4336. doi: 10.2147/IJGM.S326679

34. Cook S., Ladich E., Nakazawa G., Eshtehardi P., Neidhart M., Vogel R., Togni M., Wenaweser P., Billinger M., Seiler C., Gay S., Meier B., Pichler W.J., Jüni P., Virmani R., Windecker S. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. Circulation. 2009:120(5):391-399. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.

35. Otsuka F., Yahagi K., Ladich E., Kutys R., Alexander R., Fowler D., Virmani R., Joner M. Hypersensitivity reaction in the US food and drug administration-approved second-generation drug-eluting stents: Histopathological assessment with ex vivo optical coherence tomography. Circulation. 2015:131(3):322-324. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012658

36. Strohbach A., Busch R. Polymers for Cardiovascular Stent Coatings. International Journal of Polymer Science. 2015:782653. doi: 10.1155/2015/782653

37. Kozlik M., Harpula J., Chuchra P.J., Nowak M., Wojakowski W., Gasior P. Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress. Biomimetics. 2023:8:72. doi: 10.3390/biomimetics8010072

38. Marei I., Ahmetaj-Shala B., Triggle C.R. Biofunctionalization of cardiovascular stents to induce endothelialization: Implications for instent thrombosis in diabetes. Front Pharmacol. 2022:13:982185. doi: 10.3389/fphar.2022.982185

39. Daoud F.C., Catargi B., Karjalainen P.P., Gerbaud E. Five-Year Efficacy and Safety of TiNO-Coated Stents Versus Drug-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Med. 2023:6;12(21):6952. doi: 10.3390/jcm12216952

40. Saqib M., Kuzmin O.S., Kraskiewicz H., Wasyluk L., Cuniberti G., Ficai A.A., Pichugin V.F., Opitz J., Beshchasna N. Evaluation of in Vitro Corrosion Behavior of Titanium Oxynitride Coated Stainless Steel Stents. IEEE Access, 2021:9:59766-59782. doi: 10.1109/ACCESS.2021.3072597

41. Lee D.-H., de la Torre Hernandez J.M. The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond. European Cardiology Review 2018:13(1):54-9. doi: 10.15420/ecr.2018:8:2

42. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020:21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032

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

44. Peng X., Qu W., Jia Y., Wang Y., Yu B., Tian J. Bioresorbable Scaffolds: Contemporary Status and Future Directions. Front Cardiovasc Med. 2020:30(7):589571. doi: 10.3389/fcvm.2020.589571

45. Forrestal B., Case B.C., Yerasi C., Musallam A., Chezar-Azerrad C., Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. Rambam Maimonides Med J. 2020:29:11(2):e0016. doi: 10.5041/RMMJ.10402

46. Stone G.W., Kereiakes D.J., Gori T., Metzger D.C., Stein B., Erickson M., Torzewski J., Kabour A., Piegari G., Cavendish J., Bertolet B., Stockelman K.A., West N.E.J., Ben-Yehuda O., Choi J.W., Marx S.O., Spertus J.A., Ellis S.G.; ABSORB IV Investigators. 5-Year Outcomes After Bioresorbable Coronary Scaffolds Implanted With Improved Technique. J Am Coll Cardiol. 2023:18:82(3):183-195. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.003

47. Shishatskaya E.I., Menzyanova N.G., Shumilova A.A. The effect of the chemical composition and structure of polymer films made from resorbable polyhydroxyalkanoates on blood cell response. Int J Biol Macromol. 2019:1(141):765-775. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.015

48. Barungi S., Hernández-Camarero P., Moreno-Terribas G., Villalba-Montoro R., Marchal J.A., López-Ruiz E., Perán M. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. Front Cell Dev Biol. 2023:16(11):1148768. doi: 10.3389/fcell.2023.1148768

49. Aziz K.S., Saxton G.M., inventors; Atherolysis Medical, Inc., assignee. Atherosclerotic plaque dissolution composition. United States patent US 13/087,520. 2011 Apr 15

50. Aprotosoaie A.C., Costache A.-D., Costache I.-I. Therapeutic Strategies and Chemoprevention of Atherosclerosis: What Do We Know and Where Do We Go? Pharmaceutics. 2022:14:722. doi: 10.3390/ pharmaceutics14040722

51. Wang S., Chen C.Y., Rzasa J.R., Tsao C.Y., Li J., Van Arsdale E., Kim E., Zakaria F.R., Payne G.F., Bentley W.E. Redox-enabled electronic interrogation and feedback control of hierarchical and networked biological systems. Nat Commun. 2023:14(1):8514. doi: 10.1038/s41467-023-44223-w

52. Mazzotti G., Hartmann D., Booth M.J. Precise, Orthogonal Remote-Control of Cell-Free Systems Using Photocaged Nucleic Acids. J Am Chem Soc. 2023:145(17):9481-9487. doi: 10.1021/jacs.3c01238

53. Mundell J.W., Brier M.I., Orloff E., Stanley S.A., Dordick J.S. Alternating magnetic fields drive stimulation of gene expression via generation of reactive oxygen species. iScience. 2024:27(3):109186. doi: 10.1016/j.isci.2024.109186

54. Mosabbir A.A., Truong K. Genetically Encoded Circuit for Remote Regulation of Cell Migration by Magnetic Fields. ACS Synth Biol. 2018:7(2):718-726. doi: 10.1021/acssynbio.7b00415

55. Wang L., Li X., Li T., Liu L., Wang H., Wang C. Novel application of drug-coated balloons in coronary heart disease: A narrative review. Front Cardiovasc Med. 2023:10:1055274. doi: 10.3389/fcvm.2023.1055274

56. Rivero-Santana B., Jurado-Roman A., Galeote G., Jimenez-Valero S., Gonzalvez A., Tebar D., Moreno R. Drug-Eluting Balloons in Calcified Coronary Lesions: A Meta-Analysis of Clinical and Angiographic Outcomes. J Clin Med. 2024:13(10):2779. doi: 10.3390/jcm13102779

Для цитирования: *Фролов А.В. Перспектива применения концепции морфофункциональной системы «кондуит – артерия» при взаимодействии коронарной артерии со стентом/баллоном. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 151-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161*

To cite: *Frolov A.V. Perspective of the morphofunctional conduit-artery system concept application to interaction between coronary artery and stent/ballon. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 151-161. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-151-161*

УДК 616.12-007.2-053.1-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-162-172

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

С.Н. Манукян, И.А. Сойнов, Д.А. Хелимский, А.В. Войтов, К.А. Рзаева, И.Ю. Журавлева, А.В. Богачев-Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

• Создание 3D-моделей – сложный процесс, который требует совместной работы специалистов различных областей, таких как рентгенологи, кардиологи, кардиохирурги и инженеры.

• Использование систем 3D-визуализации особенно актуально в сфере врожденных пороков сердца в связи с разнообразием вариантов их анатомии.

• На сегодняшний день такие системы активно внедряются в медицинскую индустрию, в частности при хирургическом лечении врожденных пороков сердца.

Резюме

Наряду с традиционными методами визуализации трехмерное моделирование сердца и сосудов позволяет дополнить оценку анатомии врожденных пороков сердца. С развитием технологий данные инструменты активно внедряются в медицинскую индустрию. Использование систем трехмерной визуализации особенно актуально при лечении врожденных пороков сердца в связи с вариативностью их анатомии. С помощью передовых технологий постобработки изображений становится возможным получать реалистичные модели и симуляции сложных врожденных пороков сердца, что имеет ключевое значение как для диагностики, так и планирования лечения данной группы больных. В представленном обзоре обобщены современные возможности 3D-моделирования в хирургическом лечении врожденных пороков сердца, а также описаны перспективы использования таких технологий в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова Трехмерное моделирование • Врожденные пороки сердца • Трехмерная печать

Поступила в редакцию: *08.05.2024;* ***поступила после доработки:*** *10.06.2024;* ***принята к печати:*** *21.07.2024*

CURRENT CAPABILITIES AND PROSPECTS OF USING 3D MODELING TECHNOLOGIES IN CONGENITAL HEART DISEASE SURGERY

S.N. Manukian, I.A. Soynov, D.A. Khelimskii, A.V. Voitov, K.A. Rzayeva, I.Yu. Zhuravleva, A.V. Bogachev-Prokophiev

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

Highlights

• 3D modeling is a complex process that requires collaboration of specialists from various fields, such as radiologists, cardiologists, cardiac surgeons and engineers.

• The use of 3D imaging systems is especially relevant in the field of congenital heart defects due to the diversity of anatomical variations.

• To date, such systems are being actively introduced into the medical industry, in particular in the surgical treatment of congenital heart defects.

Abstract

Alongside traditional visualization methods, 3D modeling of the heart and blood vessels is an attractive tool that complements the assessment of congenital heart

Для корреспонденции: *Сережа Нерсесович Манукян, sermanukyan88@gmail.com; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Sereja N. Manukian, sermanukyan88@gmail.com; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

defect anatomy. With technological advancements, there is active integration of such systems into the medical industry. The use of 3D visualization systems is especially relevant in the field of congenital heart defects due to the diversity of anatomical variations. With advanced image post-processing technologies, it becomes possible to obtain realistic models and simulations of complex congenital heart defects in patients, which is crucial for both diagnosis and treatment planning. This review summarizes the current capabilities of 3D modeling in the field of congenital heart defect surgery, and describes the prospects of using such technologies in daily clinical practice.

Keywords 3D modeling • Congenital heart defects • 3D printing

Received: *08.05.2024;* ***received in revised form:*** *10.06.2024;* ***accepted:*** *21.07.2024*

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография

Введение

За последние годы в кардиохирургии растет интерес к достижениям в области медицинской визуализации, которые позволяют проводить более детальную и точную предоперационную диагностику и планирование хирургических вмешательств. Значительное прогрессирование таких методов визуализации, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и различные ультразвуковые технологии, способствовало улучшению качества изображений и получению более персонализированной информации об анатомических структурах каждого пациента [1, 2]. Однако иногда возникают определенные трудности в интерпретации пространственных взаимоотношений и точных размеров как сердечных, так и внесердечных структур. С помощью передовых технологий постобработки изображений [3, 4] у таких пациентов рентгенологические методы можно комбинировать со множеством инструментов, таких как многоплоскостное преобразование и варианты 3D-визуализации и моделирования, что может иметь ключевое значение как для диагностики, так и планирования лечения. Использование систем 3D-визуализации особенно актуально при лечении врожденных пороков сердца (ВПС) в связи с разнообразием вариантов их анатомии. Большинство сложных ВПС требуют неоднократных хирургических вмешательств, в том числе с имплантацией искусственных устройств, что в свою очередь затрудняет дальнейшую объективную оценку анатомических структур современными визуализирующими методами. В таких случаях использование 3D-технологий для моделирования и печати позволяет обойти эти сложности и интерпретировать полученные данные. На сегодняшний день описанные системы активно внедряются в медицинскую индустрию [5–7]. Помимо предоперационного планирования 3D-технологии играют важную роль при тестировании новых медицинских изделий, а также моделировании симуляций изменения гемодинамики при патологиях сердца и сосудов.

Создание 3D-моделей – сложный процесс, который требует совместной работы специалистов различных областей, таких как рентгенологи, кардиологи, кардиохирурги и инженеры. Важно, чтобы эти эксперты сотрудничали на каждом этапе, включая получение медицинских изображений, сегментацию, компьютерное проектирование и, наконец, 3D-печать. В данном обзоре обобщены современные возможности 3D-моделирования в хирургическом лечении врожденных пороков сердца, а также описаны перспективы использования таких технологий в ежедневной клинической практике.

Этапы 3D-моделирования

3D-моделирование включает разработку реалистичных моделей, основанных на современных визуализирующих методах. Процесс создания 3D-моделей сердца в цифровом или печатном формате осуществляется посредством тщательного процесса пред- и постобработки.

В первую очередь выбирается метод визуализации, на основе которой будет создана 3D-модель. Наиболее часто применяемыми методами являются КТ и 3D МРТ [8]. Однако в некоторых случаях при соответствующих размерах пациента и типах порока возможно создание 3D-моделей на основе эхокардиографии [9]. Каждый из перечисленных методов обладает достоинствами при моделировании различных структур сердечно-сосудистой системы. Например, для создания 3D-изображений крупных сосудов, камер сердца и дефектов межжелудочковой перегородки наиболее эффективны

КТ и МРТ [10–16]. Напротив, эхокардиография является предпочтительным методом визуализации для 3D-моделирования сердечных клапанов, подклапанного аппарата и межпредсердной перегородки [17–19]. Также важно отметить, что еще одним ключевым фактором при выборе метода визуализации для 3D-моделирования является опыт сотрудников медицинского учреждения в различных методах визуализации.

Следующий шаг 3D-моделирования включает сегментацию, определение интересующих сердечно-сосудистых структур и исключение несердечных объектов, таких как кости и легкие. Возможны две основные стратегии сегментации для моделирования сердца: сегментация пула крови для получения структуры камеры или сегментация миокарда (рис. 1). В исследованиях, посвященных сравнению моделей, полученных на основе использования этих методов, показано улучшенное качество 3D-визуализаций сегментацией пула крови [20]. Эта методика обеспечивает более быстрое определение порока, структурных размеров коронарных артерий и магистральных сосудов. Несмотря на высокое качество полученных моделей, иногда при использовании такой техники сегментации могут быть потеряны определенные структуры в зоне интереса из-за особенности кровотока, например недостаточности клапанного аппарата сердца (рис. 2). Постобработка с использованием миокардиальной сегментации является более сложной, но существуют ситуации, в которых этот метод может обладать большей информативностью при планировании кардиохирургических вмешательств. Это особенно актуально в случаях, когда толщина миокарда или эпикарда важна для планирования процедуры, например при сложных дефектах межжелудочковой перегородки или различных формах кардиомиопатии [21]. При моделировании полости сердца методом сегментации пула крови толщина стенки 3D-моделей задается искусственно.

На сегодняшний день для сегментации изображений используют ряд компьютерных программ, из которых наиболее популярна Mimics (Materialise NV, Бельгия, 1992–2015 гг.) [22]. Время выполнения сегментации сердца и сосудов варьирует в очень широких пределах [21, 23], что, вероятно, связано с разнообразностью и сложностью анатомии у пациентов с врожденными пороками. В среднем для сегментации моделей всего сердца необходимо от 2 до 3 ч [24]. Однако с развитием технологий и внедрением систем искусственного интеллекта в сфере 3D-моделирования сегментация сердечных и внесердечных структур становится более автоматизированной [25]. После тщательной постобработки срезов КТ и МРТ, сегментации сердца и сосудов начинается этап 3D-печати, или цифрового 3D-моделирования.

Трехмерная печать

3D-печать – метод создания 3D-объекта путем добавления слоя за слоем нового материала к существующей поверхности. Наиболее распространенными способами печати являются моделирование методом наплавления, селективное лазерное спекание и стереолитография. Созданные 3D-модели применяют как для визуализации сложных анатомий ВПС, так и планирования и симуляций различных кардиохирургических и малоинвазивных вмешательств (рис. 3). Важно отметить, что на сегодняшний день возможно использовать совершенно разные по гибкости материалы для 3D-печати, что увеличивает уровень реалистичности 3D-моделей для хирургического планирования и лечения патологий сердца [26]. Кроме того, 3D-модели становятся более востребованными при планировании эндоваскулярных вмешательств. Так, с учетом сложной анатомии трехстворчатого клапана, включая неопределенное клапанное кольцо, различное количество створок, хорд, расположение сосочковых мышц и изменчивость структур внутри правого предсердия и желудочка традиционных методов визуализации может

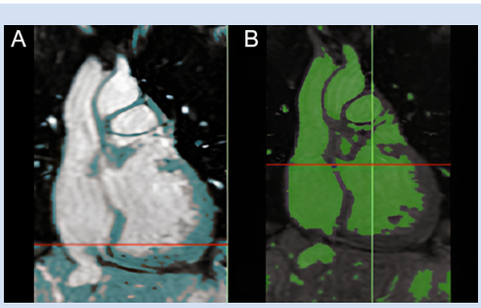


Рисунок 1. Стратегии сегментации для моделирования сердца: *A* – моделирование сердца методом миокардиальной сегментации; *B* – моделирование сердца и сосудов путем сегментации пула крови

Figure 1. Segmentation strategies for the modeling of the heart: *A* – modeling the heart by myocardial segmentation; *B* – modeling the heart and blood vessels by blood pool segmentation

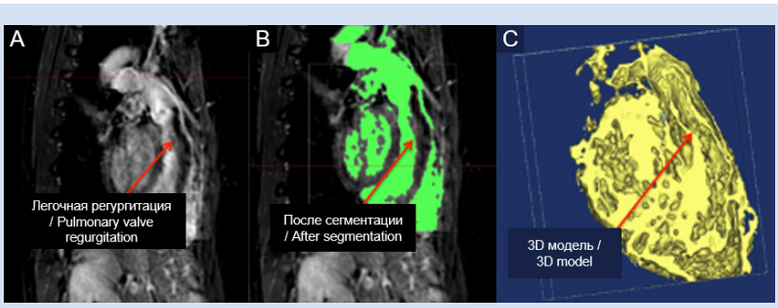


Рисунок 2. Потеря структур в зоне интереса из-за недостаточности клапанного аппарата легочной артерии: *A* – легочная регургитация по данным МРТ; *B* – потеря структур во время сегментации; *C* – 3D-модель отсутствия структур зоны интереса из-за недостаточности клапана легочной артерии

Figure 2. Loss of structures in the region of interest due to pulmonary valve regurgitation: *A* – pulmonary regurgitation according to MRI; *B* – loss of structures during segmentation; *C* – 3D model of the structures that were lost in the region of interest due to pulmonary valve regurgitation

быть недостаточно для оценки всей сложности анатомии правых отделов сердца и трехстворчатого аппарата. Проведено несколько исследований по моделированию трикуспидального клапана из мультимодальных изображений для предоперационного планирования и анатомической визуализации [27, 28]. A.S. Cabasa и соавт. [28] использовали напечатанную 3D-модель правых отделов сердца для планирования транскатетерной имплантации трикуспидального клапана. Авторы продемонстрировали, как 3D-модель может быть использована для подбора правильного размера и тестовой имплантации устройства, выбранного в конечном итоге для реальной процедуры. Применение 3D-моделей также актуально при закрытии дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородки. 3D-модели позволяют точно определить локализацию и размеры дефекта, а также выполнить тестовую имплантацию предположительного устройства, тем самым могут стать полезным инструментом для принятия решений перед вмешательством [23, 29]. Распечатанные 3D-модели также могут быть полезны, когда остаются сомнения в правильности локализации устройства после отсоединения, помогая исключить остаточную компрессию соседних структур [30]. На сегодняшний день значительный интерес представляет использование напечатанных 3D-моделей у пациентов с тетрадой Фалло. Известно, что после радикальной коррекции большинство больных тетрадой Фалло имеют расширенный и нерегулярный путь оттока из правого желудочка, при этом в данной группе анатомия значительно варьирует. В исследовании A.B. Phillips и коллег 3D-модели сердец пациентов, перенесших хирургическую коррекцию тетрады Фалло, были использованы для разработки индивидуальных процедур с целью создания стабильной зоны приземления при гибридном подходе – сочетании ремоделирования выносящего тракта правого желудочка с транскатетерной заменой клапана легочной артерии [31]. В таких случаях 3D-модели помогают визуализировать вмешательство, опробовать различные стратегии и разработать индивидуальные подходы для пациентов с разной анатомией сердца. L. Zhao и соавт. оценили роль напечатанных 3D-моделей в предоперационном планировании у пациентов с двойным отхождением магистральных артерий из правого желудочка [32]. Хотя в исследование было включено небольшое количество больных, команда обнаружила значительную разницу в длительности искусственной вентиляции легких и времени пребывания в отделении интенсивной терапии, а также во времени пережатия аорты. Более короткое время в группе 3D-моделирования, несомненно, привело к лучшим результатам.

Также 3D-модели широко используют в планировании вмешательств при других ВПС, таких как эндоваскулярные процедуры при гипоплазии дуги аорты, коарктации или аневризмах аорты. Поскольку 3D-модели могут быть рентгеноконтрастными, становится возможным моделирование различных стратегий вмешательства для определения оптимальной длины стента и места его имплантации [15].

Неоценима роль 3D-технологий при разработке и тестировании новых медицинских изделий. На сегодняшний день большинство имплантируемых устройств моделируются и тестируются с использованием 3D-печати. Как уже отмечено, анатомия врожденных пороков сердца крайне вариабельна. Так, при тетраде Фалло выделяют более пяти вариантов анатомии выходного отдела правого желудочка после радикальной коррекции порока [33]. «Идеальной» протезной системы для коррекции данных состояний у детей не существует [34], поэтому как в России, так и в зарубежных странах ведутся работы по проектированию протезных систем с использованием 3D-моделей для более персонализированного лечения таких пациентов [35].

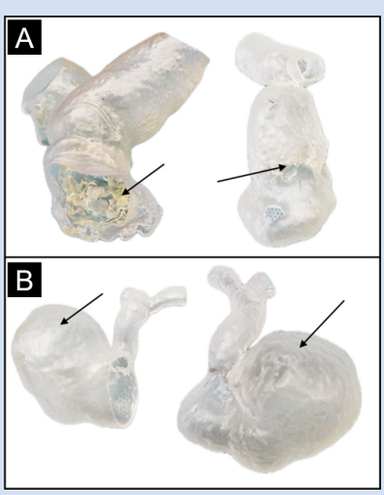


Рисунок 3. 3D-модели пациентов со сложной анатомией тетрады Фалло: *A* – стрелками указан выраженный кальциноз клапана и ствола легочной артерии; *B* – стрелками указана аневризма выходного отдела правого желудочка

Figure 3. 3D models of patients` hearts with complex anatomy of Tetralogy of Fallot: *A* – arrows indicate pronounced pulmonary arterial and pulmonary valve calcification; *B* – arrows indicate right ventricular outflow tract aneurysm

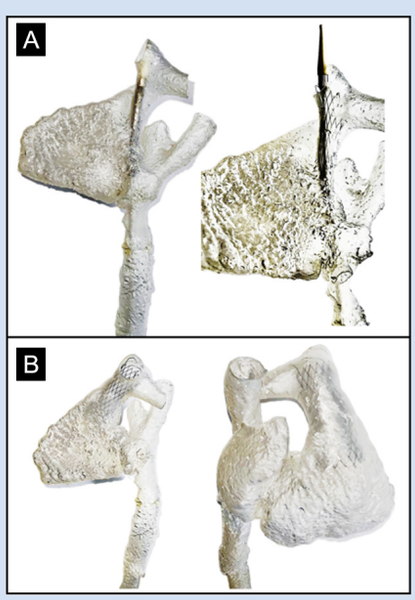


Рисунок 4. Транскатетерная тестовая имплантация самораскрывающегося клапана в положении легочной артерии: *A* – позиционирование клапанного протеза; *B* – результат имплантации

Figure 4. Transcatheter test implantation of a self–expanding valve in the pulmonary artery: *A* – positioning of the valve prosthesis; *B* – implantation result

Трехмерное цифровое моделирование и моделирование гидродинамики кровотока

Помимо 3D-печати детские кардиологи и хирурги применяют методы цифрового 3D-моделирования, в частности моделирование гемодинамических параметров при сложных ВПС. На сегодняшний день известны попытки внедрения методов 3D-моделирования гемодинамики сердца и сосудов для оптимизации тактики лечения лиц со сложными ВПС. Радикальной коррекции многих ВПС в большинстве случаев предшествуют паллиативные вмешательства. При универтрикулярной гемодинамике окончательная коррекция состоит из трех последовательных этапов: процедуры Норвуда (шунты Блэлока – Тауссига, центральные шунты, кондуит от правого желудочка к легочной артерии и гибридный метод Норвуда), процедуры Гленна или геми-Фонтена и процедуры Фонтена (или полное кавопульмональное соединение). Особая геометрия, возникающая в результате этих хирургических процедур, связана с различной динамикой кровотока, которая может повлиять на универтрикулярное кровообращение с неравномерным распределением крови в легких и камерах сердца. В этих ситуациях количественная оценка динамики кровотока через реконструированные пути может играть ключевую роль при выборе наиболее оптимальной тактики кардиохирургического вмешательства. Для достижения этой цели на основе полученных ранее методом сегментации 3D-моделей решаются основные уравнения гидродинамики (уравнения Навье – Стокса), устанавливающие правильные границы, позволяющие визуализировать скорости, поля давления и величины, которые могут быть получены из них, например напряжения на стенки сосудов или полостей [36]. Изучение и симуляция гидродинамики таких пороков на начальных этапах (например, этапах системного легочного шунта) являются более сложной задачей в связи с пульсирующим кровотоком по наложенным шунтам. Кроме того, у младенцев и детей младшего возраста трудно получить математически точные измерения и данные для моделирования. Так, для универтрикулярной циркуляции необходимо точное математическое описание или численное моделирование локальной гидродинамики шунта, поскольку поток обусловлен разницей давлений между системным и легочным артериальным кровообращением и регулируется его геометрическими особенностями. В недавнем исследовании T.Y. Hsia и соавт. использовали моделирование для сравнения процедур Sano, Блэлока – Тауссига и гибридной процедуры Норвуда, продемонстрировав снижение доставки кислорода и более высокую нагрузку на сердце при гибридной процедуре по сравнению с другими подходами [37].

Компьютерное моделирование также применяют для проверки концепций высокого риска новых хирургических методов, которые в противном случае могут быть технически или этически неосуществимы. Так, в исследовании M. Esmaily-Moghadam и коллег [38] предложено сочетание операции двунаправленного Гленна с системно-легочным шунтом для создания функции насоса и увеличения легочного кровотока. Моделирование и эксперименты *in vitro* продемонстрировали снижение нагрузки на сердце, увеличение легочного кровотока и доставки кислорода [39]. Если использовать данный подход в качестве первой операции, возможно объединить первые два этапа восстановления универтрикулярной гемодинамики в один, хотя перед рассмотрением клинического применения необходимо существенно больше доказательств и исследований. Гидродинамическое моделирование также применялось для изучения процедур Гленна и геми-Фонтена второго этапа. D.E. Schiavazzi и соавт. исследовали влияние легочного стеноза различной степени при двунаправленной процедуре Гленна [40]. Результаты показали, что степень стеноза, не превышающая 65% по площади, недостаточна для изменения параметров, имеющих клиническое значение, таких как уровень кислорода и нагрузка на сердце. Это может указывать на менее агрессивный подход к пластике легочной артерии. Однако нельзя забывать, что эти модели не учитывают развитие вено-венозных коллатералей при адаптации легочной артерии, которые могут повлиять на гемодинамику [41]. С помощью вычислительного и 3D-моделирования также была исследована гемодинамика после процедуры Фонтена. В недавних публикациях акцентировано внимание на первых примерах прямого клинического внедрения хирургической концепции, основанной на симуляции, процедуры Y-трансплантата Фонтана. После внедрения Y-графта Фонтана в симуляцию первые операции с Y-трансплантатом были выполнены в Стэнфордском университете [42], а затем в Университете Эмори [43] с отчетами о кратко- и среднесрочных результатах. Этот опыт также позволил проверить распределение печеночного фактора в обоих легких, данных о перфузии [44] и моделирования с использованием результатов *in vivo* [45]. Сравнение Y-графта Фонтана с традиционными хирургическими подходами показало, что, хотя наблюдались различия в печеночном кровотоке, потери энергии по графту не приводили к значительным изменениям в работе сердца. Однако другие исследователи выявили корреляцию между потерей энергии, сердечной и физической нагрузкой [46]. Интересной областью применения моделирования с расчетом потерь энергии является исследование пациентов после радикальной коррекции тетрады Фалло. Ряд авторов использовали идею потери энергии, предлагая новые клиниче-

ские индексы, которые можно использовать для лучшего прогнозирования сроков хирургического вмешательства [47, 48].

Нерешенные проблемы 3D-моделирования

Хотя 3D-моделирование и печать демонстрируют значительные перспективы в сердечно-сосудистой хирургии, применение этих технологий в повседневной клинической практике все еще находится на этапе тестирования. Во-первых, большинство текущих исследований основаны на сообщениях об отдельных клинических случаях, что указывает на необходимость дальнейших исследований с включением большего количества пациентов. Во-вторых, материалы, использованные для 3D-печати в большинстве работ, не соответствуют настоящим механическим свойствам сердечно-сосудистой анатомии. Необходимо разрабатывать материалы, схожие с истинными анатомическими структурами, что позволит симулировать операции и вмешательства с большей точностью. Будущие исследования должны быть проведены для создания динамических печатных 3D-моделей, способных воспроизводить как анатомические, так и физиологические изменения во время сердечного цикла.

Новые методы, позволяющие автоматически сегментировать сложные сердечные и внесердечные структуры, сократят время постобработки, что облегчит внедрение технологии 3D-печати в клиническую практику. Индивидуальный подход, который часто необходим при ведении пациентов с ВПС, может также применяться и в сложных случаях приобретенных заболеваний. Использование моделей может способствовать разработке новых устройств и хирургических методов, в то время как сочетание 3D-моделей с тканевой инженерией может привести к биопечати индивидуальных трансплантатов и сердечных клапанов.

Наконец, начинаются работы по интегрированию искусственного интеллекта в сфере 3D-моделирования. Соединив возможности 3D-моделирования и искусственного интеллекта, возможно добиться полной автоматизации постобработки изображений, а также моделирования истинной гемодинамики сложных ВПС, что позволить внедрить эти методы в повседневную клиническую практику для персонализации стратегий лечения пациентов со сложными ВПС.

Заключение

3D-моделирование становится важным инструментом в арсенале у кардиохирургов при принятии клинических решений и оценке новых хирургических методов и вмешательств. Дальнейшее развитие методов 3D-моделирования с учетом клинических потребностей позволит применять их в ежедневной клинической практике при планировании хирургических вмешательств у пациентов с ВПС, будет способствовать лучшему пониманию гемодинамических сдвигов при сложных ВПС и поиску методов и коррекции.

Конфликт интересов

С.Н. Манукян заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Сойнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Хелимский заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Войтов заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.А. Рзаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ю. Журавлева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда, проект № 21-75-10041.

Информация об авторах

Манукян Сережа Нерсесович, младший научный сотрудник, аспирант 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** 0000-0002-7083-2297

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

Хелимский Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного

Author Information Form

Manukian Sergei N., Junior Researcher, Postgraduate Student at the Center for New Surgical Technologies of 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** 0000-0002-7083-2297

Soynov Ilya A., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Congenital Heart Defects Surgery, 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

Khelimskii Dmitry A., PhD, Endovascular Specialist at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin”

учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5419-913X

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

Рзаева Ксения Асифовна, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечению федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7254-0733

Журавлева Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор директор института экспериментальной биологии и медицины федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1935-4170

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

of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5419-913X

Voitov Alexey V., Cardiovascular Surgeon at the Department of Congenital Heart Defects Surgery, 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

Rzayeva Kseniya A., PhD, Endovascular Specialist 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** 0000-0001-7254-0733

Zhuravleva Irina Y., PhD, Professor, Director of the Institute of Experimental Biology and Medicine, 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** 0000-0002-1935-4170

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

MSN – 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

SIA – 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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kido T., Kurata A., Higashino H., Sugawara Y., Okayama H., Higaki J., Anno H., Katada K., Mori S., Tanada S., Endo M., Mochizuki T. Cardiac imaging using 256-detector row four-dimensional CT: preliminary clinical report. Radiat Med. 2007;25(1):38-44. doi: 10.1007/s11604-006-0097-z.

2. Meaney J.F., Goyen M. Recent advances in contrast-

enhanced magnetic resonance angiography. Eur Radiol. 2007;17(Suppl 2):B2–B6.

3. Doi K. Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology. Phys Med Biol. 2006;51(13):R5-27. doi: 10.1088/0031-9155/51/13/R02.

4. Kirchgeorg M.A., Prokop M. Increasing spiral CT benefits with postprocessing applications. Eur J Radiol. 1998;28(1):39-54. doi: 10.1016/s0720-048x(98)00011-4.

5. Michalski M.H., Ross J.S. The shape of things to come: 3D printing in medicine. JAMA. 2014;312(21):2213-4. doi: 10.1001/jama.2014.9542.

6. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Glushkova T.V., Batranin A.V., Rezvova M.A., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. Modern technologies in medicine. 2017; 9(3): 15–22. doi: 10.17691/stm2017.9.3.02

7. Кучумов А.Г., Камалтдинов М.Р., Хайрулин А.Р., Кочергин М.В., Шмурак М.И. Персонализированное 0D–3D-моделирование течения крови у новорожденных для прогнозирования рисков осложнений после оперативного лечения. Анализ риска здоровью. 2022;4:159–167. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.15

8. Sun Z., Lee S.Y. A systematic review of 3-D printing in cardiovascular and cerebrovascular diseases. Anatol J Cardiol. 2017;17(6):423-435. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7464.

9. Olivieri L.J., Krieger A., Loke Y.-H., Nath D.S., Kim P.C.W., Sable C.A. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2015;28(4):392- 397. doi:10.1016/j.echo.2014.12.016.

10. Chaowu Y., Hua L., Xin S. Three-Dimensional Printing as an Aid in Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defect With Rim Deficiency: In Vitro Trial Occlusion Based on a Personalized Heart Model. Circulation. 2016;133(17):e608-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020735.

11. Kiraly L., Tofeig M., Jha N.K., Talo H. Three-dimensional printed prototypes refine the anatomy of post-modified Norwood-1 complex aortic arch obstruction and allow presurgical simulation of the repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;22(2):238-40. doi: 10.1093/icvts/ivv320.

12. Kurenov S.N., Ionita C., Sammons D., Demmy T.L. Three-dimensional printing to facilitate anatomic study, device development, simulation, and planning in thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(4):973-9.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.059.

13. Yang D.H., Kang J.W., Kim N., Song J.K., Lee J.W., Lim T.H. Myocardial 3-Dimensional Printing for Septal Myectomy Guidance in a Patient With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2015;132(4):300-1. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015842.

14. Schmauss D., Schmitz C., Bigdeli A.K., Weber S., Gerber N., Beiras-Fernandez A., Schwarz F., Becker C., Kupatt C., Sodian R. Three-dimensional printing of models for preoperative planning and simulation of transcatheter valve replacement. Ann Thorac Surg. 2012;93(2):e31-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.031.

15. Valverde I., Gomez G., Coserria J.F., Suarez-Mejias C., Uribe S., Sotelo J., Velasco M.N., Santos De Soto J., Hosseinpour A.R., Gomez-Cia T. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85(6):1006-12. doi: 10.1002/ccd.25810.

16. Biglino G., Capelli C., Wray J., Schievano S., Leaver L.K., Khambadkone S., Giardini A., Derrick G., Jones A., Taylor A.M. 3D-manufactured patient-specific models of congenital heart defects for communication in clinical practice: feasibility and acceptability. BMJ Open. 2015;5(4):e007165. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007165.

17. Acar P., Hadeed K., Dulac Y. Advances in 3D echocardiography: From foetus to printing. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109(2):84-6. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.004.

18. Faganello G., Campana C., Belgrano M., Russo G., Pozzi M., Cioffi G., Di Lenarda A. Three dimensional printing of an atrial septal defect: Is it multimodality imaging? Int J Cardiovasc Imaging. 2016;32(3):427-8. doi: 10.1007/s10554-015-0801-0.

19. Farooqi K.M., Sengupta P.P. Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(4):398-403. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.005.

20. Farooqi K.M., Lengua C.G., Weinberg A.D., Nielsen J.C., Sanz J. Blood Pool Segmentation Results in Superior Virtual Cardiac Models than Myocardial Segmentation for 3D Printing. Pediatr Cardiol. 2016;37(6):1028-36. doi: 10.1007/s00246-016-1385-8.

21. Mottl-Link S., Hübler M., Kühne T., Rietdorf U., Krueger J.J., Schnackenburg B., De Simone R., Berger F., Juraszek A., Meinzer H.P., Karck M., Hetzer R., Wolf I. Physical models aiding in complex congenital heart surgery. Ann Thorac Surg. 2008 l;86(1):273-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.001.

22. Byrne N., Velasco Forte M., Tandon A., Valverde I., Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. JRSM Cardiovasc Dis. 2016;5:2048004016645467. doi: 10.1177/2048004016645467.

23. Kim M.S., Hansgen A.R., Wink O., Quaife R.A., Carroll J.D. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. Circulation. 2008;117(18):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740977.

24. Schievano S., Migliavacca F., Coats L., Khambadkone S., Carminati M., Wilson N., Deanfield J.E., Bonhoeffer P., Taylor A.M. Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data. Radiology. 2007;242(2):490-7. doi: 10.1148/radiol.2422051994.

25. Govil S., Crabb B.T., Deng Y., Dal Toso L., Puyol-Antón E., Pushparajah K., Hegde S., Perry J.C., Omens J.H., Hsiao A., Young A.A., McCulloch A.D. A deep learning approach for fully automated cardiac shape modeling in tetralogy of Fallot. J Cardiovasc Magn Reson. 2023;25(1):15. doi: 10.1186/s12968-023-00924-1.

26. Mahmood F., Owais K., Taylor C., Montealegre-Gallegos M., Manning W., Matyal R., Khabbaz K.R. Three-dimensional printing of mitral valve using echocardiographic data. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):227-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.020.

27. Muraru D., Veronesi F., Maddalozzo A,. Dequal D., Frajhof L., Rabischoffsky A., Iliceto S., Badano L.P. 3D printing of normal and pathologic tricuspid valves from transthoracic 3D echocardiography data sets. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(7):802-808. doi: 10.1093/ehjci/jew215.

28. Cabasa A.S., Eleid M.F., Rihal C.S., Villarraga H.R., Foley T.A., Suri R.M. Tricuspid Valve Replacement: A Percutaneous Transfemoral Valve-in-Ring Approach. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(8):1126-1128. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.025.

29. Rodríguez Fernández A., Bethencourt González A. Imaging Techniques in Percutaneous Cardiac Structural Interventions: Atrial Septal Defect Closure and Left Atrial Appendage Occlusion. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(8):766-77. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.024.

30. Bartel T., Rivard A., Jimenez A., Edris A. Three-dimensional printing for quality management in device closure of interatrial communications. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(9):1069. doi: 10.1093/ehjci/jew119.

31. Phillips A.B., Nevin P., Shah A., Olshove V., Garg R., Zahn E.M. Development of a novel hybrid strategy for transcatheter pulmonary valve placement in patients following transannular patch repair of tetralogy of fallot. Catheter

Cardiovasc Interv. 2016;87(3):403-10. doi: 10.1002/ccd.26315.

32. Zhao L, Zhou S, Fan T, Li B, Liang W, Dong H. Three-dimensional printing enhances preparation for repair of double outlet right ventricular surgery. J Card Surg. 2018;33(1):24–27. doi: 10.1111/jocs.13523

33. 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

34. 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

35. Amerini A., Hatam N., Malasa M., Pott D., Tewarie L., Isfort P., Goetzenich A., Hildinger M., Autschbach R., Spillner J. A personalized approach to interventional treatment of tricuspid regurgitation: experiences from an acute animal study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19(3):414-8. doi: 10.1093/icvts/ivu143.

36. Vignon-Clementel I.E., Marsden A.L., Feinstein J.A. A primer on computational simulation in congenital heart disease for the clinician. Prog Pediatr Cardiol. 2010; 30:3–13. doi:10.1016/j.ppedcard.2010.09.002

37. Hsia T.Y., Cosentino D., Corsini C., Pennati G., Dubini G., Migliavacca F.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Use of mathematical modeling to compare and predict hemodynamic effects between hybrid and surgical Norwood palliations for hypoplastic left heart syndrome. Circulation. 2011;124(11 Suppl):S204-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010769.

38. Esmaily-Moghadam M., Hsia T.Y., Marsden A.L.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. The assisted bidirectional Glenn: a novel surgical approach for first-stage single-ventricle heart palliation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):699-705. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.035.

39. Zhou J., Esmaily-Moghadam M., Conover T.A., Hsia T.Y., Marsden A.L., Figliola R.S.; MOCHA Investigators. In Vitro Assessment of the Assisted Bidirectional Glenn Procedure for Stage One Single Ventricle Repair. Cardiovasc Eng Technol. 2015;6(3):256-67. doi: 10.1007/s13239-015-0232-z.

40. Schiavazzi D.E., Kung E.O., Marsden A.L., Baker C., Pennati G., Hsia T.Y., Hlavacek A., Dorfman A.L.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Hemodynamic effects of left pulmonary artery stenosis after superior cavopulmonary connection: a patient-specific multiscale modeling study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):689-96.e1-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.040.

41. DeCampli W.M. If only Poiseuille had had a computer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):697-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.024.

42. Martin M.H., Feinstein J.A., Chan F.P., Marsden A.L., Yang W., Reddy V.M. Technical feasibility and intermediate outcomes of using a handcrafted, area-preserving, bifurcated Y-graft modification of the Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(1):239-45.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.058.

43. Kanter K.R., Haggerty C.M., Restrepo M., de Zelicourt D.A., Rossignac J., Parks W.J., Yoganathan A.P. Preliminary clinical experience with a bifurcated Y-graft Fontan procedure--a feasibility study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(2):383-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.015.

44. Yang W., Chan F.P., Reddy V.M., Marsden A.L., Feinstein J.A. Flow simulations and validation for the first cohort of patients undergoing the Y-graft Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(1):247-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.069.

45. Haggerty C.M., Kanter K.R., Restrepo M., de Zélicourt D.A., Parks W.J., Rossignac J., Fogel M.A., Yoganathan A.P. Simulating hemodynamics of the Fontan Y-graft based on patient-specific in vivo connections. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(3):663-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.076.

46. Haggerty C.M., Whitehead K.K., Bethel J., Fogel M.A., Yoganathan A.P. Relationship of single ventricle filling and preload to total cavopulmonary connection hemodynamics. Ann Thorac Surg. 2015;99(3):911-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.043.

47. Das A., Banerjee R.K., Gottliebson W.M. Right ventricular inefficiency in repaired tetralogy of Fallot: proof of concept for energy calculations from cardiac MRI data. Ann Biomed Eng. 2010;38(12):3674-87. doi: 10.1007/s10439-010-0107-2.

48. Fogel M.A., Sundareswaran K.S., de Zelicourt D., Dasi L.P., Pawlowski T., Rome J., Yoganathan A.P. Power loss and right ventricular efficiency in patients after tetralogy of Fallot repair with pulmonary insufficiency: clinical implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 201;143(6):1279-85. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.066.

REFERENCES

1. Kido T., Kurata A., Higashino H., Sugawara Y., Okayama H., Higaki J., Anno H., Katada K., Mori S., Tanada S., Endo M., Mochizuki T. Cardiac imaging using 256-detector row four-dimensional CT: preliminary clinical report. Radiat Med. 2007;25(1):38-44. doi: 10.1007/s11604-006-0097-z.

2. Meaney J.F., Goyen M. Recent advances in contrast-enhanced magnetic resonance angiography. Eur Radiol. 2007;17(Suppl 2):B2–B6.

3. Doi K. Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology. Phys Med Biol. 2006;51(13):R5-27. doi: 10.1088/0031-9155/51/13/R02.

4. Kirchgeorg M.A., Prokop M. Increasing spiral CT benefits with postprocessing applications. Eur J Radiol. 1998;28(1):39-54. doi: 10.1016/s0720-048x(98)00011-4.

5. Michalski M.H., Ross J.S. The shape of things to come: 3D printing in medicine. JAMA. 2014;312(21):2213-4. doi: 10.1001/jama.2014.9542.

6. Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.U., Glushkova T.V., Batranin A.V., Rezvova M.A., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Evaluation of a failed heart valve bioprosthesis using microcomputed tomography. Modern technologies in medicine. 2017; 9(3): 15–22. doi: 10.17691/stm2017.9.3.02

7. Kuchumov A.G., Kamaltdinov M.R., Khairulin A.R., Kochergin M.V., Shmurak M.I. Patient-specific 0D–3D modeling of blood flow in newborns to predict risks of complications after surgery. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 159–167. doi: 10.21668/health.risk/2022.4.15.eng (In Russian)

8. Sun Z., Lee S.Y. A systematic review of 3-D printing in cardiovascular and cerebrovascular diseases. Anatol J Cardiol. 2017;17(6):423-435. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7464.

9. Olivieri L.J., Krieger A., Loke Y.-H., Nath D.S., Kim P.C.W., Sable C.A. Three-dimensional printing of intracardiac defects from three-dimensional echocardiographic images: feasibility and relative accuracy. J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr. 2015;28(4):392- 397. doi:10.1016/j.echo.2014.12.016.

10. Chaowu Y., Hua L., Xin S. Three-Dimensional Printing as an Aid in Transcatheter Closure of Secundum Atrial Septal Defect With Rim Deficiency: In Vitro Trial Occlusion Based on

a Personalized Heart Model. Circulation. 2016;133(17):e608-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020735.

11. Kiraly L., Tofeig M., Jha N.K., Talo H. Three-dimensional printed prototypes refine the anatomy of post-modified Norwood-1 complex aortic arch obstruction and allow presurgical simulation of the repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;22(2):238-40. doi: 10.1093/icvts/ivv320.

12. Kurenov S.N., Ionita C., Sammons D., Demmy T.L. Three-dimensional printing to facilitate anatomic study, device development, simulation, and planning in thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(4):973-9.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.059.

13. Yang D.H., Kang J.W., Kim N., Song J.K., Lee J.W., Lim T.H. Myocardial 3-Dimensional Printing for Septal Myectomy Guidance in a Patient With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2015;132(4):300-1. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015842.

14. Schmauss D., Schmitz C., Bigdeli A.K., Weber S., Gerber N., Beiras-Fernandez A., Schwarz F., Becker C., Kupatt C., Sodian R. Three-dimensional printing of models for preoperative planning and simulation of transcatheter valve replacement. Ann Thorac Surg. 2012;93(2):e31-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.09.031.

15. Valverde I., Gomez G., Coserria J.F., Suarez-Mejias C., Uribe S., Sotelo J., Velasco M.N., Santos De Soto J., Hosseinpour A.R., Gomez-Cia T. 3D printed models for planning endovascular stenting in transverse aortic arch hypoplasia. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85(6):1006-12. doi: 10.1002/ccd.25810.

16. Biglino G., Capelli C., Wray J., Schievano S., Leaver L.K., Khambadkone S., Giardini A., Derrick G., Jones A., Taylor A.M. 3D-manufactured patient-specific models of congenital heart defects for communication in clinical practice: feasibility and acceptability. BMJ Open. 2015;5(4):e007165. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007165.

17. Acar P., Hadeed K., Dulac Y. Advances in 3D echocardiography: From foetus to printing. Arch Cardiovasc Dis. 2016;109(2):84-6. doi: 10.1016/j.acvd.2015.09.004.

18. Faganello G., Campana C., Belgrano M., Russo G., Pozzi M., Cioffi G., Di Lenarda A. Three dimensional printing of an atrial septal defect: Is it multimodality imaging? Int J Cardiovasc Imaging. 2016;32(3):427-8. doi: 10.1007/s10554-015-0801-0.

19. Farooqi K.M., Sengupta P.P. Echocardiography and three-dimensional printing: sound ideas to touch a heart. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(4):398-403. doi: 10.1016/j.echo.2015.02.005.

20. Farooqi K.M., Lengua C.G., Weinberg A.D., Nielsen J.C., Sanz J. Blood Pool Segmentation Results in Superior Virtual Cardiac Models than Myocardial Segmentation for 3D Printing. Pediatr Cardiol. 2016;37(6):1028-36. doi: 10.1007/s00246-016-1385-8.

21. Mottl-Link S., Hübler M., Kühne T., Rietdorf U., Krueger J.J., Schnackenburg B., De Simone R., Berger F., Juraszek A., Meinzer H.P., Karck M., Hetzer R., Wolf I. Physical models aiding in complex congenital heart surgery. Ann Thorac Surg. 2008 l;86(1):273-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.001.

22. Byrne N., Velasco Forte M., Tandon A., Valverde I., Hussain T. A systematic review of image segmentation methodology, used in the additive manufacture of patient-specific 3D printed models of the cardiovascular system. JRSM Cardiovasc Dis. 2016;5:2048004016645467. doi: 10.1177/2048004016645467.

23. Kim M.S., Hansgen A.R., Wink O., Quaife R.A., Carroll J.D. Rapid prototyping: a new tool in understanding and treating structural heart disease. Circulation. 2008;117(18):2388-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740977.

24. Schievano S., Migliavacca F., Coats L., Khambadkone S., Carminati M., Wilson N., Deanfield J.E., Bonhoeffer P., Taylor A.M. Percutaneous pulmonary valve implantation based on rapid prototyping of right ventricular outflow tract and pulmonary trunk from MR data. Radiology. 2007;242(2):490-7. doi: 10.1148/radiol.2422051994.

25. Govil S., Crabb B.T., Deng Y., Dal Toso L., Puyol-Antón E., Pushparajah K., Hegde S., Perry J.C., Omens J.H., Hsiao A., Young A.A., McCulloch A.D. A deep learning approach for fully automated cardiac shape modeling in tetralogy of Fallot. J Cardiovasc Magn Reson. 2023;25(1):15. doi: 10.1186/s12968-023-00924-1.

26. Mahmood F., Owais K., Taylor C., Montealegre-Gallegos M., Manning W., Matyal R., Khabbaz K.R. Three-dimensional printing of mitral valve using echocardiographic data. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(2):227-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.020.

27. Muraru D., Veronesi F., Maddalozzo A,. Dequal D., Frajhof L., Rabischoffsky A., Iliceto S., Badano L.P. 3D printing of normal and pathologic tricuspid valves from transthoracic 3D echocardiography data sets. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(7):802-808. doi: 10.1093/ehjci/jew215.

28. Cabasa A.S., Eleid M.F., Rihal C.S., Villarraga H.R., Foley T.A., Suri R.M. Tricuspid Valve Replacement: A Percutaneous Transfemoral Valve-in-Ring Approach. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(8):1126-1128. doi: 10.1016/j.jcin.2015.03.025.

29. Rodríguez Fernández A., Bethencourt González A. Imaging Techniques in Percutaneous Cardiac Structural Interventions: Atrial Septal Defect Closure and Left Atrial Appendage Occlusion. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(8):766-77. doi: 10.1016/j.rec.2016.04.024.

30. Bartel T., Rivard A., Jimenez A., Edris A. Three-dimensional printing for quality management in device closure of interatrial communications. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(9):1069. doi: 10.1093/ehjci/jew119.

31. Phillips A.B., Nevin P., Shah A., Olshove V., Garg R., Zahn E.M. Development of a novel hybrid strategy for transcatheter pulmonary valve placement in patients following transannular patch repair of tetralogy of fallot. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):403-10. doi: 10.1002/ccd.26315.

32. Zhao L, Zhou S, Fan T, Li B, Liang W, Dong H. Three-dimensional printing enhances preparation for repair of double outlet right ventricular surgery. J Card Surg. 2018;33(1):24–27. doi: 10.1111/jocs.13523

33. 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. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2023;16(4):351 357. doi:10.17116/kardio202316041351 (In Russian)

34. 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 Surgery. 2018;(1):75 81. doi:10.17116/hirurgia2018175-81 (In Russian)

35. Amerini A., Hatam N., Malasa M., Pott D., Tewarie L., Isfort P., Goetzenich A., Hildinger M., Autschbach R., Spillner J. A personalized approach to interventional treatment of tricuspid regurgitation: experiences from an acute animal study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;19(3):414-8. doi: 10.1093/icvts/ivu143.

36. Vignon-Clementel I.E., Marsden A.L., Feinstein J.A. A primer on computational simulation in congenital heart disease for the clinician. Prog Pediatr Cardiol. 2010; 30:3–13. doi:10.1016/j.ppedcard.2010.09.002

37. Hsia T.Y., Cosentino D., Corsini C., Pennati G., Dubini G., Migliavacca F.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Use of mathematical modeling to compare and predict hemodynamic effects between hybrid and surgical Norwood palliations for hypoplastic left heart syndrome. Circulation. 2011;124(11 Suppl):S204-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010769.

38. Esmaily-Moghadam M., Hsia T.Y., Marsden

A.L.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. The assisted bidirectional Glenn: a novel surgical approach for first-stage single-ventricle heart palliation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):699-705. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.035.

39. Zhou J., Esmaily-Moghadam M., Conover T.A., Hsia T.Y., Marsden A.L., Figliola R.S.; MOCHA Investigators. In Vitro Assessment of the Assisted Bidirectional Glenn Procedure for Stage One Single Ventricle Repair. Cardiovasc Eng Technol. 2015;6(3):256-67. doi: 10.1007/s13239-015-0232-z.

40. Schiavazzi D.E., Kung E.O., Marsden A.L., Baker C., Pennati G., Hsia T.Y., Hlavacek A., Dorfman A.L.; Modeling of Congenital Hearts Alliance (MOCHA) Investigators. Hemodynamic effects of left pulmonary artery stenosis after superior cavopulmonary connection: a patient-specific multiscale modeling study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):689-96.e1-3. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.12.040.

41. DeCampli W.M. If only Poiseuille had had a computer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(3):697-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.024.

42. Martin M.H., Feinstein J.A., Chan F.P., Marsden A.L., Yang W., Reddy V.M. Technical feasibility and intermediate outcomes of using a handcrafted, area-preserving, bifurcated Y-graft modification of the Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(1):239-45.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.058.

43. Kanter K.R., Haggerty C.M., Restrepo M., de Zelicourt D.A., Rossignac J., Parks W.J., Yoganathan A.P. Preliminary clinical experience with a bifurcated Y-graft Fontan procedure--a feasibility study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(2):383-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.015.

44. Yang W., Chan F.P., Reddy V.M., Marsden A.L., Feinstein J.A. Flow simulations and validation for the first cohort of patients undergoing the Y-graft Fontan procedure. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(1):247-55. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.08.069.

45. Haggerty C.M., Kanter K.R., Restrepo M., de Zélicourt D.A., Parks W.J., Rossignac J., Fogel M.A., Yoganathan A.P. Simulating hemodynamics of the Fontan Y-graft based on patient-specific in vivo connections. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(3):663-70. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.076.

46. Haggerty C.M., Whitehead K.K., Bethel J., Fogel M.A., Yoganathan A.P. Relationship of single ventricle filling and preload to total cavopulmonary connection hemodynamics. Ann Thorac Surg. 2015;99(3):911-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.10.043.

47. Das A., Banerjee R.K., Gottliebson W.M. Right ventricular inefficiency in repaired tetralogy of Fallot: proof of concept for energy calculations from cardiac MRI data. Ann Biomed Eng. 2010;38(12):3674-87. doi: 10.1007/s10439-010-0107-2.

48. Fogel M.A., Sundareswaran K.S., de Zelicourt D., Dasi L.P., Pawlowski T., Rome J., Yoganathan A.P. Power loss and right ventricular efficiency in patients after tetralogy of Fallot repair with pulmonary insufficiency: clinical implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 201;143(6):1279-85. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.10.066.

Для цитирования: *Манукян С.Н., Сойнов И.А., Хелимский Д.А., Войтов А.В., Рзаева К.А., Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В. Современные возможности и перспективы использования технологий 3D-моделирования в хирургическом лечении врожденных пороков сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-162-172*

To cite: *Manukian S.N., Soynov I.A., Khelimskii D.A., Voitov A.V., Rzayeva K.A., Zhuravleva I.Yu., Bogachev-Prokophiev A.V. Current capabilities and prospects of using 3D modeling technologies in congenital heart disease surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 162-172. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-162-172*

УДК 616.1-092-07
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМНОМУ ПОИСКУ ЕЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МАРКЕРОВ

Д.К. Шишкова, А.В. Фролов, В.Е. Маркова, Ю.О. Маркова, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, В.Г. Матвеева, Е.А. Торгунакова, А.Г. Кутихин

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

• Моделирование провоспалительной дисфункции эндотелия *in vitro* осуществляется при помощи индукции митохондриально-окислительного стресса (алкилирующий агент митомицин С), лизосомально-кальциевого стресса (кальципротеиновые частицы), цитокинового стресса (добавление липополисахарида) или метаболического стресса (добавление свободных жирных кислот), *in vivo* – при помощи сравнения пожилых и юных лабораторных грызунов, в частности гиперлипидемических мышей.

• Для моделирования вазоспастической дисфункции эндотелия *in vitro* целесообразно использовать ингибиторы эндотелиальной NO-синтазы, для моделирования *in vivo* – крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией, сравнивая их в экспериментах с нормотензивными крысами Wistar.

• Для моделирования протромботической дисфункции эндотелия представляется целесообразным использовать S1-субъединицу Spike-белка вируса SARS-CoV-2 или ее рецептор-связывающий домен (RBD), а также трансгенных мышей K18-hACE2, экспрессирующих человеческий рецептор ACE2.

Резюме

Несмотря на высокую клиническую актуальность применительно к ряду острых (COVID-19, сепсис, полиорганная недостаточность) и хронических (артериальная гипертензия, синдром старческой астении, тромбоз глубоких вен) состояний и прямое влияние на развитие неблагоприятного исхода, понятие о дисфункции эндотелия остается размытым. С учетом различных пусковых факторов, механизмов развития, молекулярных признаков и патологических последствий целесообразно классифицировать дисфункцию эндотелия как типовой патологический процесс на три вида в зависимости от ведущего звена патогенеза: провоспалительную, вазоспастическую и протромботическую. За исключением гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда, сопровождающих развитие протромботической дисфункции эндотелия при COVID-19, надежные и клинически применимые циркулирующие маркеры дисфункции эндотелия остаются неизвестными, что существенно осложняет изучение способов ее терапевтической коррекции. В данном обзоре рассматриваются подходы к моделированию указанных вариантов дисфункции эндотелия на клеточных культурах и животных моделях, а также клинические сценарии верификации ее потенциальных маркеров, выявляемых в эксперименте. В качестве модельных триггеров провоспалительной дисфункции эндотелия in vitro оптимально использовать митомицин С, кальципротеиновые частицы, липополисахарид и свободные жирные кислоты, вазоспастической дисфункции – ингибиторы эндотелиальной NO-синтазы, протромботической дисфункции – S1-субъединицу Spike-белка SARS-CoV-2 или ее рецептор-связывающий домен. Для моделирования провоспалительной дисфункции эндотелия in vivo предлагается использовать митомицин С, вазоспастической дисфункции – крыс с наследственной базальной и индуцируемой стрессом артериальной гипертензией, протромботической дисфункции – внутривенное введение S1-субъединицы или ее рецептор-связывающего домена трансгенным мышам, экспрессирующим человеческий рецептор ACE2 (K18-hACE2).

Для корреспонденции: *Дарья Кирилловна Шишкова, shishkovadk@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Daria K. Shishkova, shishkovadk@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Системный поиск маркеров дисфункции эндотелия основывается на поэтапном масс-спектрометрическом профилировании и дот-блот-профилировании (либо мультиплексном иммунофлуоресцентном анализе на основе магнитных микросфер) клеточного секретома (в бессывороточной культуральной среде) и сыворотки крови (после ее фракционирования и удаления высокомолекулярных белков и надмолекулярных комплексов) с последующей верификацией отобранных маркеров методом иммуноферментного анализа.

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Дисфункция эндотелия • Циркулирующие маркеры • Масс-спектрометрия • Дот-блот • Мультиплексный анализ • Иммуноферментный анализ

Поступила в редакцию: *12.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *01.09.2024;* ***принята к печати:*** *30.09.2024*

MODELING OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SEARCH FOR ITS CIRCULATING BIOMARKERS

D.K. Shishkova, A.V. Frolov, V.E. Markova, Yu.O. Markova, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, V.G. Matveeva, E.A. Torgunakova, A.G. Kutikhin

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

Highlights

• Modeling proinflammatory endothelial dysfunction in vitro is achieved by inducing mitochondrial-oxidative stress (alkylating agent mitomycin C), lysosomal-calcium stress (calciprotein particles), cytokine stress (lipopolysaccharide addition), or metabolic stress (palmitic acid addition). In vivo, this can be modeled by comparing aged and young laboratory rodents (specifically hyperlipidemic mice).

• To model vasospastic endothelial dysfunction in vitro, it is advisable to use inhibitors of endothelial NO synthase. For in vivo modeling, rats with stress-induced hereditary arterial hypertension (SIHAH) should be used, comparing them with normotensive Wistar rats in experiments.

• For modeling prothrombotic endothelial dysfunction, it is appropriate to use the S1 subunit of the Spike protein of the SARS-CoV-2 virus or its receptor-binding domain (RBD), as well as transgenic K18-hACE2 mice expressing the human ACE2 receptor.

Abstract

Despite its high clinical relevance to a range of acute (COVID-19, sepsis, multiple organ failure) and chronic (arterial hypertension, frailty syndrome, deep vein thrombosis) conditions and its direct impact on the development of adverse outcomes, the concept of endothelial dysfunction remains rather vague. Considering the various triggers, development mechanisms, molecular markers, and pathological consequences, it is reasonable to classify endothelial dysfunction as a typical pathological process into three types, determined by the leading pathogenetic factor: proinflammatory, vasospastic, and prothrombotic. Except for the hemostatically active high-molecular-weight multimers of von Willebrand factor accompanying the development of prothrombotic endothelial dysfunction in COVID-19, reliable and clinically applicable circulating markers of endothelial dysfunction remain unknown, significantly complicating the study of therapeutic correction methods. This review discusses approaches to modeling these types of endothelial dysfunction in cell cultures and animal models, as well as clinical scenarios for verifying potential markers identified in experiments. For modeling proinflammatory endothelial dysfunction in vitro, it is optimal to use mitomycin C, calciprotein particles, lipopolysaccharide, and palmitic acid; for vasospastic dysfunction – endothelial NO synthase inhibitors; for prothrombotic dysfunction – the S1 subunit of the SARS-CoV-2 Spike protein or its receptor-binding domain. For modeling proinflammatory endothelial dysfunction in vivo, mitomycin C is proposed; for vasospastic dysfunction – rats with hereditary baseline and stress-induced arterial hypertension; for prothrombotic dysfunction – intravenous administration of the S1 subunit or its receptor-binding domain to transgenic mice expressing the human ACE2 receptor (K18-hACE2). The systematic search for markers of endothelial dysfunction is based on step-by-step mass spectrometric

profiling and dot-blot profiling (or multiplex immunofluorescent assay based on magnetic microspheres) of the cellular secretome (in serum-free culture medium) and blood serum (after fractionation and removal of high-molecular-weight proteins and supramolecular complexes), followed by verification of the selected markers using enzyme-linked immunosorbent assay.

Keywords Endothelial cells • Endothelial dysfunction • Circulating biomarkers • Mass spectrometry • Dot blotting • Multi-analyte profiling technology • Enzyme-linked immunosorbent assay

Received: *12.08.2024;* ***received in revised form:*** *01.09.2024;* ***accepted:*** *30.09.2024*

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин

Понятие о дисфункции эндотелия. Виды дисфункции эндотелия. Пусковые факторы, молекулярные признаки и патологические последствия дисфункции эндотелия

Внутренняя выстилка сосудов и клапанов сердца (эндотелий) отвечает за выполнение ряда жизненно важных функций, поддерживая физиологическое течение крови без формирования тромбов, регулируя артериальное давление за счет контролируемого выделения в кровь вазоконстрикторов и вазодилататоров, а также обеспечивая проницаемость внутренней оболочки сосудов (интимы) для ионов и питательных веществ и их непроницаемость для липидов (препятствуя таким образом развитию атеросклероза) [1, 2]. Поддержание эндотелиального гомеостаза в значительной степени зависит от биохимического и клеточного состава циркулирующей крови, поскольку она находится в непосредственном контакте с эндотелием [1, 2]. При метаболических нарушениях (дислипидемии, гипергликемии, азотемии, гиперфосфатемии, гиперкальциемии, развитии острого и хронического системного воспаления), отражающих развитие различных неинфекционных (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз) и инфекционных заболеваний, а также общее старение организма, эндотелий в той или иной степени теряет атромбогенность, способность к выделению большого количества вазодилататоров и целостность межклеточных контактов, а также подвергается провоспалительной активации [3–9]. В совокупности данные нарушения эндотелиального гомеостаза приводят к повышению проницаемости эндотелия, что способствует отложению липидов в интиме, ее инфильтрации моноцитами и постепенному развитию атеросклероза [3–9]. Такая потеря эндотелием своих защитных свойств в научной литературе (в том числе в соответствующих международных рекомендациях) описана термином «дисфункция эндотелия», при которой может преобладать протромботический компонент (иными словами, развивается протромботическая активация эндотелия, характерная для среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19), вазоспастический компонент (при данном сценарии нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, возрастает общее периферическое сопротивление сосудов и развивается артериальная гипертензия) либо провоспалительный компонент (что сопровождается повышением экспрессии индуцибельных молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиальных клеток, активным выделением провоспалительных цитокинов в системный кровоток и развитием острого системного воспаления или хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности) [3–9]. В соответствии с преобладанием того или иного компонента дисфункцию эндотелия разделяют на протромботическую (при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19), вазоспастическую (при артериальной гипертензии) и провоспалительную (при старении организма, хронической болезни почек или сепсисе) [3–9]. Последствиями дисфункции эндотелия являются гипертоническая болезнь, развитие синдрома старческой астении (так называемый инфламэйджинг), а также тромбоз сосудов при тяжелом течении COVID-19 [3–9]. Поскольку в настоящее время средний и медианный возраст населения, а также доля лиц пожилого и старческого возраста в популяции развитых стран (в том числе в РФ) с каждым годом увеличивается, правомерно сделать заключение о возрастающей актуальности дисфункции эндотелия и необходимости поиска ее циркулирующих и клеточных маркеров.

С точки зрения клинической патофизиологии наиболее хорошо изучена протромботическая дисфункция эндотелия, циркулирующий маркер которой был выявлен двумя группами под руководством российских ученых (З.А. Габбасовой и П.В. Авдонина) приблизительно в одно и то же время и независимо друг от друга [10–12]. Исследования данных коллективов показали, что выделяемые эндотелиальными клетками в кровоток нерасщепленные протеазами гемостатически активные высокомолекулярные мультимеры фактора фон

Виллебранда являются чувствительными и специфичными маркерами протромботической дисфункции эндотелия и тромботических осложнений у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 [10–12]. Патофизиология вазоспастической дисфункции эндотелия также изучена хорошо, однако все известные методы ее детекции характеризуются существенными недостатками: 1) оценка ответа коронарных артерий на фармакологическую вазодилатацию возможна только при проведении коронарной ангиографии или внутрисосудистого ультразвукового исследования, а аналогичный анализ реакции коронарного микрососудистого русла требует позитронно-эмиссионной томографии или магнитно-резонансной томографии; 2) оценка ответа вен предплечья на фармакологическую вазодилатацию путем плетизмографии (регистрации колебаний объема из-за наполнения кровью) требует канюляции плечеголовного ствола, а результаты пальцевой плетизмографии после наложения и снятия манжеты для индукции реактивной гиперемии зависят в том числе от не связанных с эндотелием факторов; 3) измерение зависимой от потока вазодилатации путем временного наложения манжеты на плечеголовной ствол и измерения реактивной гиперемии после ее снятия, а также оценка расширения артерий сетчатки под воздействием мерцающего света достаточно сложны для стандартизации [13]. Несмотря на ряд преимуществ вышеуказанных методик, приведенные недостатки существенно затрудняют объективную оценку вазоспастической дисфункции эндотелия с учетом того, что ее суррогатные биохимические маркеры (к примеру, молярная концентрация нитритов и нитратов, концентрация тетрагидробиоптерина, молярная концентрация L-аргинина, асимметричного и симметричного диметиларгинина в сыворотке крови) не предоставляют возможности верификации собственно дисфункции эндотелия, а лишь отражают нарушения метаболизма монооксида азота (NO) [13]. Наибольшую проблему с точки зрения диагностики представляет провоспалительная дисфункция эндотелия, которая вносит существенный вклад в развитие хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности, в том числе ассоциированного с возрастом (так называемого инфламэйджинга), и, соответственно, в развитие старческой астении [4, 14, 15]. В экспериментах на клеточных культурах провоспалительная активация эндотелия оценивается по повышению выделения в культуральную среду интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8) и фактора привлечения моноцитов (MCP-1/CCL2), однако *in vivo* данные цитокины выделяются в системный кровоток целым рядом клеточных популяций, включая различные иммунокомпетентные клетки [7]. Таким образом, несмотря на высокую чувствительность, указанные провоспалительные молекулы не являются специфичными маркерами дисфункции эндотелия [7]. Большей специфичностью, но меньшей чувствительностью обладают растворимые молекулы клеточной адгезии (sVCAM-1 и sICAM-1), которые проблематично в значительных количествах детектировать в культуральной среде или сыворотке крови [7]. Поиск универсального, чувствительного и специфичного циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия, подходящего для рутинного определения в клинической лабораторной диагностике, в настоящее время активно ведется в силу высокой и стабильно увеличивающейся распространенности данной патологии вследствие старения населения.

На основании имеющихся к настоящему времени литературных данных можно заключить, что вазоспастическая, провоспалительная и протромботическая дисфункция эндотелия характеризуется различными патологическим фенотипом и наборами вероятных циркулирующих и клеточных маркеров. Поиск циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия осуществляется посредством экспериментов *in vitro* (где они выделяются эндотелиальными клетками в культуральную среду) и на лабораторных животных (где они выделяются эндотелием в системный кровоток). Верификация высокочувствительных, но ограниченно специфичных циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия выполняется посредством их измерения у пациентов с различными патологиями (старческая астения, COVID-19 среднетяжелого или тяжелого течения, септический шок). В данном обзоре рассмотрены аспекты моделирования различных видов дисфункции эндотелия (провоспалительная, вазоспастическая, протромботическая) и описаны алгоритмы поиска их циркулирующих маркеров. Краткое графическое представление содержания обзора представлено на *рисунке*.

Провоспалительная дисфункция эндотелия: фенотип и маркеры, триггеры для моделирования *in vitro* и *in vivo*, сопоставление с клиническими состояниями, патофизиологические и клинические последствия

Провоспалительная дисфункция эндотелия является наиболее часто встречаемым видом дисфункции при моделировании *in vitro* и характеризуется комплексом молекулярных изменений, который включает повышение выделения индуцибельных провоспалительных цитокинов (в первую очередь ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1/CCL2) и молекул клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1 и в меньшей степени E-селектина) в сочетании с повышением экспрессии генов транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1*) [7, 16–20]. Прочие наруше-

ния эндотелиального гомеостаза (снижение экспрессии атеропротективных и повышение экспрессии атерогенных транскрипционных факторов, снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), нарушение баланса между выделяемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами и между выделяемыми протеазами и их ингибиторами) в случае провоспалительной дисфункции эндотелия носят опциональный характер [7, 16–20]. Вероятно, наиболее простым способом детекции провоспалительной дисфункции эндотелия в культуре клеток (то есть приобретения клетками провоспалительного фенотипа) является иммуноферментный анализ на ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1/CCL2, при этом концентрации данных цитокинов в культуральной среде при их повышенном выделении дисфункциональными эндотелиальными клетками характеризуются выраженной корреляцией [7, 16–20]. По этой причине не будет неправомерным утверждение о том, что провоспалительная дисфункция эндотелия может определяться повышением любого из указанных маркеров, тем не менее для исключения ложноположительных результатов рекомендуется измерять не менее двух из трех указанных цитокинов.

На клеточных культурах провоспалительная дисфункция эндотелия успешно моделируется при помощи: 1) добавления алкилирующего агента митомицина С, вызывающего митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс (в дозировке 500 нг/мл) [21]; 2) искусственно синтезируемых кальципротеиновых частиц, вызывающих лизосомальную дисфункцию и кальциевый стресс (в дозировке 5–10 мкг кальция на 1 мл культуральной среды) [19, 20]; 3) липополисахарида (компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий), стимулирующего выделение провоспалительных цитокинов [22]; 4) загруженной в обезжиренный альбумин пальмитиновой кислоты либо других свободных жирных кислот, вызывающих развитие метаболического стресса (0,8 ммоль/л) [23]. В этом контексте следует отметить, что эндотелий устойчив к воздействию даже супрафизиологических концентраций глюкозы (50 ммоль/л) и собственно провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа в концентрации 20 нг/мл в сочетании с ИЛ-6 в концентрации 100 нг/мл).



Классификация и фенотипические признаки различных типов дисфункции эндотелия, их триггеры *in vitro*, модели *in vivo* и типичные клинические сценарии их развития. Циркулирующие маркеры и патологические последствия различных типов дисфункции эндотелия

Endothelial dysfunction phenotypes, their *in vitro* triggers, *in vivo* models, relevant clinical scenarios, circulating markers, and pathological consequences

Большинство указанных пусковых факторов провоспалительной дисфункции эндотелия в клеточных культурах, однако, не подходят для ее моделирования у лабораторных животных. Добавляемые внутривенно кальципротеиновые частицы быстро выводятся из крови, в значительной степени интернализируясь не артериальными эндотелиальными клетками, а эндотелиальными клетками синусоидных капилляров печени, макрофагами печени и селезенки и моноцитами [19]. Жирные кислоты и глюкоза также быстро утилизируются организмом, не создавая необходимого пролонгированного воздействия на сосудистый эндотелий. Рекомбинантные провоспалительные цитокины слишком дороги для введения лабораторным животным в необходимых количествах, а внутривенное введение липополисахарида вызывает большое количество побочных реакций и не позволяет моделировать изолированную провоспалительную дисфункцию эндотелия. Поэтому для индукции провоспалительной дисфункции эндотелия *in vivo* целесообразно использовать митомицин С (3,5 мг на 1 кг массы тела крысы), который вводится ежедневно в течение недели для достижения выраженного эндотелиального провоспалительного ответа [24, 25]. Следует отметить, что введение митомицина сопряжено с рядом побочных реакций [24, 25], однако они являются последствиями его цитотоксичности, а не индукции системного воспаления, как в случае с липополисахаридом. Адекватным сценарием моделирования также представляется использование животных различного возраста (к примеру, мышей в возрасте от 1 до 12 или даже 18 мес.), при этом животные могут как не иметь сопутствующих патологий, так и характеризоваться врожденным или индуцированным развитием какого-либо типового системного патологического процесса (в частности, дислипидемией, азотемией или гиперфосфатемией). Использование такой модели провоспалительной дисфункции эндотелия основывается на том, что старение организма неизбежно сопровождается развитием хронического стериль-

ного системного воспаления низкой интенсивности (chronic low-grade inflammation), которое является молекулярной основой синдрома старческой астении (frailty) [26–28]. При этом с увеличением возраста доля особей (лабораторных животных) или пациентов с синдромом старческой астении увеличивается, поэтому мыши в возрасте 18 мес. в такой модели будут предпочтительнее мышей в возрасте 12 мес., несмотря на меньший процент мышей, доживающих до этого возраста.

Клинические сценарии провоспалительной дисфункции эндотелия многообразны, однако более или менее изолированной дисфункции эндотелия удается достичь при развитии старческой астении и при среднетяжелом течении COVID-19 (при этом в последнем случае в зависимости от пациента формируется преимущественно протромботическая, преимущественно провоспалительная дисфункция эндотелия или смешанный ее вариант) [5, 6]. Еще один сценарий выраженной провоспалительной дисфункции эндотелия включает септический шок, однако данная патология характеризуется выраженным системным воспалительным ответом и полиорганной недостаточностью, и нарушения функционирования эндотелия в данном случае не являются даже более или менее изолированными [29]. Вероятнее всего, наиболее точным клиническим сценарием изолированной провоспалительной дисфункции эндотелия является синдром старческой астении, поскольку старение клеток сопровождается развитием соответствующего секреторного фенотипа, выделяемого в отдельную биоинформатическую категорию (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [30]. Как и в случае с моделированием провоспалительной дисфункции эндотелия на лабораторных животных, набор пациентов с синдромом старческой астении для изучения данного феномена подразумевает их возможно более пожилой возраст и относительное отсутствие выраженных органных патологий, приводящих к тяжелой инвалидизации или сопутствующих развитию системного воспаления (к примеру, острых инфекционных или хронических инфекционных заболеваний с рецидивирующе-ремиттирующим течением). Преимуществом такого клинического сценария перед среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 и септическим шоком является возможность набрать кратно большее количество пациентов (с учетом обстановки по заболеваемости COVID-19 на момент написания данной обзорной статьи).

Помимо повышенного выделения провоспалительных цитокинов в системный кровоток патофизиологическим последствием провоспалительной дисфункции эндотелия является патологическое повышение эндотелиальной (и, следовательно, сосудистой) проницаемости, способствующее адгезии липидов и иммунных клеток к внеклеточному матриксу интимы, ретенции и окислению липидов, развитию воспалительной реакции и созданию условий для последующего атеросклероза [31]. Таким образом, именно провоспалительную дисфункцию эндотелия можно считать обязательной предпосылкой развития атеросклеротической бляшки и таких жизнеугрожающих состояний, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [31]. Аналогичные процессы предшествуют развитию стеноза аортального клапана – приобретенного порока сердца, приводящего к хронической сердечной недостаточности. Поэтому наиболее актуальной провоспалительная дисфункция является для артериального и клапанного эндотелия.

Перспективы изучения циркулирующих маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия на данный момент кажутся наибольшими в сравнении с вазоспастической и протромботической дисфункцией. Несмотря на то что текущие чувствительные маркеры дисфункции эндотелия *in vitro* (ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1/CCL2) не являются специфичными для эндотелия и также секретируются и другими клеточными популяциями, существует достаточно значительная вероятность того, что высокопроизводительные протеомные подходы (масс-спектрометрия, дот-блоттинг и мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ на основе магнитных микросфер) позволят найти молекулы, специфично экспрессируемые эндотелием и повышающиеся (либо снижающиеся) при развитии провоспалительной дисфункции эндотелия.

Вазоспастическая дисфункция эндотелия: фенотип и маркеры, триггеры для моделирования *in vitro*, моделирование *in vivo*, сопоставление с клиническими состояниями, патофизиологические и клинические последствия

Менее ясной с точки зрения определения молекулярных маркеров является вазоспастическая дисфункция эндотелия, преобладающим звеном патогенеза которой является нарушение баланса между выделяемыми вазоконстрикторами (эндотелином 1, ангиотензином II и тромбоксаном A2) и вазодилататорами (NO, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, брадикинин), при этом снижение количества или биодоступности выделяемого NO является обязательным звеном данного вида дисфункции эндотелия [32, 33]. Если в случае провоспалительной дисфункции эндотелия основной проблемой ее диагностики следует считать отсутствие специфичности молекулярных маркеров для эндотелиальных клеток, то препятствием к адекватной диагностике вазоспастической дисфункции эндотелия является отсутствие специфичности соответствующих метаболитов (нитриты и нитраты, тетрагидробиоптерин, L-ар-

гинин, асимметричный и симметричный диметиларгинин) для происходящих в эндотелии процессов, поскольку NO метаболизируют и другие клетки организма (к примеру, макрофаги посредством функционирования индуцибельной NO-синтазы (iNOS), нейроны в результате работы нейрональной NO-синтазы (nNOS) и эритроциты путем экспрессии eNOS) [34, 35]. Наиболее часто вазоспастическая дисфункция эндотелия диагностируется инструментально (посредством сравнительной оценки независимой от функции эндотелия фармакологической вазодилатации и эндотелий-зависимой индуцируемой потоком вазодилатации), однако все варианты данного подхода характеризуются определенными недостатками, главными из которых являются недостаточная стандартизация и техническая сложность [13]. Кроме того, все существующие варианты инструментальной оценки вазоспастической дисфункции эндотелия (описанные выше) позволяют оценить реакцию сосудов исключительно одной локализации и в лучшем случае ограничены одним сосудистым бассейном.

Моделирование вазоспастической дисфункции эндотелия *in vitro* осуществляется путем добавления к культурам клеток соответствующих ингибиторов, среди которых можно выделить гидрохлорид метилового эфира NG-нитро-L-аргинина (L-NAME), дигидрохлорид L-N5-(1-иминоэтил) орнитина и хлорид дифениллениодония, которые проникают через клеточные мембраны и необратимо или медленно обратимо ингибируют активность eNOS и таким образом снижают выработку NO. При этом молекулярный профиль эндотелиальных клеток с вазоспастической дисфункцией также меняется и теоретически может содержать белковые маркеры, уникальные для этого вида дисфункции. Верификация ингибирования биосинтеза NO внутри клетки осуществляется прижизненно посредством инкубации с диацетатом 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифторфлюоресцеина (чувствительным зондом для детекции NO со способностью проникать внутрь клеток). Следует отметить, что надлежащая оценка секреторного профиля эндотелиальных клеток требует не менее 24 ч инкубации конфлюэнтных клеточных культур с флюоресцентным зондом для накопления достаточного количества провоспалительных цитокинов. Для оценки патофизиологических (в том числе молекулярных) особенностей моделирования вазоспастической дисфункции эндотелия представляется целесообразным использовать крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией или крыс со спонтанной артериальной гипертензией (spontaneously hypertensive rats, SHR), сравнивая их с нормотензивными крысами Wistar. Инбредные крысы с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией характеризуются повышенным базальным артериальным давлением (165–175 мм рт. ст. в покое и 190–200 мм рт. ст. при действии стресса), в то время как базальное артериальное давление у крыс линии Wistar не превышает 120 мм рт. ст. [36]. Таким образом, зрелых крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией можно рассматривать как опытную группу при вазоспастической дисфункции эндотелия, а спаренных с ними по полу и возрасту крыс линии Wistar – как контрольную.

Клиническим сценарием вазоспастической дисфункции эндотелия является развитие артериальной гипертензии, вызванной в том числе нарушением баланса между выделяемыми эндотелием вазоконстрикторами и вазодилататорами [37, 38]. При этом остается неизвестным, существуют ли циркулирующие белковые маркеры, позволяющие определить вазоспастическую дисфункцию эндотелия, а также являются ли они специфичными для эндотелия (учитывая метаболизм NO иными распространенными типами клеток – макрофагами, эритроцитами и нейронами) [34, 35]. Важным аспектом, который необходимо учитывать при клинической оценке вазоспастической дисфункции эндотелия, является получаемая пациентами антигипертензивная терапия, поскольку при таком анализе значение будет иметь в первую очередь уровень базального артериального давления пациента, которое относительно стабильно наблюдается в течение дня (без терапии или на фоне принимаемой терапии), а не уровень исходного диагностированного или целевого артериального давления. Для адекватной оценки вазоспастической дисфункции эндотелия необходимо отбирать именно тех пациентов, у которых фармакологическая коррекция артериального давления по тем или иным причинам не проводилась или оказалась недостаточно эффективной, что не позволило достичь целевых значений артериального давления. Вероятнее всего, при отборе таких госпитализированных пациентов необходимо регулярно измерять их артериальное давление – не менее четырех раз за 24 ч перед забором крови (при этом уровень стресса за эти сутки должен быть более или менее объективно контролируемым за счет неизменной обстановки в стационаре). У амбулаторных пациентов такой контроль осуществлять сложно в силу неконтролируемых стрессовых реакций (феномен гипертонии «белого халата»), а также отсутствия даже теоретической возможности надлежащего контроля за стрессовыми реакциями вне больничной палаты.

Единым патофизиологическим последствием вазоспастической дисфункции эндотелия является повышение тонуса сосудов, которое в свою очередь может приводить сразу к нескольким последствиям в зависимости от локализации дисфункционального эндотелия. В случае с артериальным

эндотелием последствием вазоспастической дисфункции эндотелия будет развитие стойкой или увеличение выраженности уже существующей артериальной гипертензии, в случае с микрососудистым эндотелием (в частности в артериолах) – развитие хронической ишемии кровоснабжаемых тканей вследствие продолжительного вазоспазма. В отличие от провоспалительной дисфункции, которая сопровождается повышением сосудистой проницаемости, развитием воспаления в интиме, атерогенезом и формированием неоинтимы (то есть ремоделированием внутренней оболочки артерии), вазоспастическая дисфункция эндотелия способствует развитию ремоделирования мышечной артериальной оболочки (медии). Это обусловлено тем, что устойчивое повышение сосудистого тонуса приводит к изменению сократительного фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток на синтетический и, соответственно, усилению синтеза клетками коллагена и протеаз [14, 39–41]. Следствием такого вазоспастического репрограммирования являются деградация эластических волокон (эластолиз) и увеличение доли коллагена в сравнении с эластином, что приводит к повышению артериальной жесткости [14, 39–41]. Аналогичное утверждение, вероятно, справедливо и для артериол, в значительной степени определяющих общее периферическое сопротивление сосудов.

Развитие вазоспастической дисфункции эндотелия, как и провоспалительной, в значительной степени определяется возрастом, поскольку и увеличение артериальной жесткости, и хроническое стерильное системное воспаление низкой интенсивности неизбежно сопровождают старение организма [14, 15, 26–28, 39–41]. Однако у этих двух видов дисфункции есть существенное различие. Развитие возраст-зависимого хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности подразумевает медленное и стабильное прогрессирование возраст-зависимой провоспалительной дисфункции эндотелия, поскольку эндотелиальные клетки сами по себе являются одним из основных источников выделения провоспалительных цитокинов в системный кровоток [14, 15, 26–28]. В то же время возраст-зависимое ремоделирование мышечной оболочки и увеличение сосудистой жесткости в том числе являются следствием вазоспастической дисфункции эндотелия, однако не обязательно свидетельствуют о ее присутствии в настоящем [14, 39–41]. По этой причине возрастные лабораторные животные (к примеру, лабораторные мыши в возрасте 18 мес.) являются подходящей моделью для провоспалительной, но не для вазоспастической дисфункции эндотелия. Моделирование вазоспастической дисфункции эндотелия требует постоянно повышенного артериального давления в течение не менее 24 ч до момента забора крови. С целью дифференцировки провоспалительной и вазоспастической дисфункции эндотелия *in vivo* (на лабораторных животных и в клинических сценариях) целесообразно изучать провоспалительную дисфункцию в пожилом и старческом возрасте (сравнивая с юным или молодым возрастом), а вазоспастическую дисфункцию – в молодом или зрелом возрасте (сравнивая лабораторных животных или пациентов в одном и том же возрасте с изолированной артериальной гипертензией и без нее). К примеру, при моделировании провоспалительной дисфункции эндотелия можно использовать гиперлипидемических ApoE-нокаутных мышей в возрасте 18 (опытная группа) и 3 (контрольная группа) мес., при моделировании вазоспастической дисфункции эндотелия – крыс с наследственной индуцируемой стрессом артериальной гипертензией или линии SHR в возрасте 6 мес. (опытная группа) и крыс линии Wistar в этом же возрасте (контрольная группа) с учетом идентичного пола опытных и контрольных животных.

Протромботическая дисфункция эндотелия: фенотип и маркеры, триггеры для моделирования *in vitro*, моделирование *in vivo*, сопоставление с клиническими состояниями, патофизиологические и клинические последствия

Принципиальным отличием протромботической дисфункции эндотелия от провоспалительной и вазоспастической является нарушение баланса между функционированием гемостатических и антитромботических молекул, повышающее риск развития тромбоза [6, 42–44]. Протромботическая дисфункция эндотелия характеризуется повышенным выделением нерасщепленных протеазами и гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда, одного из основных ингибиторов фибринолиза ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и растворимой формы рецептора урокиназного активатора плазминогена (uPAR) эндотелиальными клетками [6, 10–12, 42–44]. Хотя протромботическая дисфункция эндотелия в некоторых случаях сопровождает провоспалительную (к примеру, при COVID-19), эксперименты по моделированию провоспалительной дисфункции эндотелия на клеточных культурах показали, что повышение выделения эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов далеко не всегда сопровождается аналогичными изменениями секреции обильно выделяемых эндотелием PAI-1 и uPAR. Учитывая высокую клиническую актуальность именно тромботических, а не воспалительных последствий острой (при COVID-19) и хронической (при тромбозе глубоких и поверхностных вен) дисфункции эндотелия, представляется целесообразным вынести протромботическую дисфункцию эндотелия в отдельный подвид [6, 42–44].

На клеточных культурах протромботическая дисфункция эндотелия моделируется путем добавления S1-субъединицы Spike-белка коронавируса SARS-CoV-2 либо рецептор-связывающего домена (RBD) указанной субъединицы в дозировке от 1 до 10 мкг/мл [45, 46]. Для моделирования протромботической дисфункции на лабораторных животных применяются трансгенные мышей K18-hACE2, экспрессирующие человеческий рецептор ACE2 для обеспечения надлежащей аффинности S1-субъединицы или рецептор-связывающего домена после ее внутривенного введения (предпочтительной системой для синтеза которых являются линии эукариотических, а не прокариотических клеток) [47, 48]. Патофизиологическим последствием протромботической дисфункции эндотелия служат приводящие к формированию тромбов нарушения эндотелиального звена гемостаза, клиническими последствиями – венозный тромбоз с риском тромбоэмболии легочной артерии либо тромбоз артерий при COVID-19 [5, 6, 42–44].

Проблемой детекции циркулирующих маркеров протромботической дисфункции эндотелия является ее неотъемлемая связь с провоспалительной дисфункцией, поскольку сосудистый тромбоз неизбежно связан с воспалением в сосудистой стенке. Кроме того, в клинических сценариях протромботической дисфункции эндотелия пациенты с большой долей вероятности уже страдают от тромботических осложнений, поэтому циркулирующие маркеры могут отражать скорее случившийся тромбоз мелких сосудистых ветвей, чем риск тромбоза в результате эндотелиальной дисфункции. На данный момент наиболее надежным и специфичным циркулирующим маркером протромботической дисфункции эндотелия следует считать высокомолекулярные мультимеры фактора фон Виллебранда, поскольку данная форма этого гликопротеина непосредственно находится в тельцах Вайбеля – Паладе в цитоплазме эндотелиоцитов [10–12]. Помимо эндотелиоцитов фактор фон Виллебранда также синтезируется в мегакариоцитах костного мозга и присутствует в субэндотелиальном слое, однако подавляющее большинство его протромботических высокомолекулярных мультимеров синтезируется именно эндотелиальными клетками [10–12]. Кроме того, фактор фон Виллебранда напрямую не связан с развитием провоспалительной или вазоспастической дисфункции, что делает его специфичным именно для протромботической дисфункции эндотелия [10–12]. Вместе с тем остается не вполне ясной роль циркулирующих высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда при тромбозе вен нижних конечностей, при котором протромботическая дисфункция эндотелия развивается постепенно и носит хронический характер в отличие от стремительного развития при COVID-19 [10–12, 42–44]. Учитывая высокую распространенность тромбоза вен нижних конечностей и его зависимость от протромботической дисфункции эндотелия, валидация высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда как маркера ее развития у данной категории пациентов может иметь высокую клиническую значимость.

Феномен адаптационной устойчивости к развитию дисфункции эндотелия (endothelial resilience) в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток и в регенеративном контексте

Как и в случае с иными типовыми патологическими процессами, изучение дисфункции эндотелия подразумевает исследование феномена адаптационной устойчивости к ее развитию (который в англоязычной литературе обозначается как endothelial resilience) [49, 50]. Адаптационную устойчивость эндотелиальных клеток к повреждающим факторам можно определить как их способность сохранять жизнеспособность, пролиферативную и ангиогенную активность под воздействием пусковых факторов дисфункции [49, 50]. Наиболее ярко этот феномен проявляется *in vitro*, где доля гибнущих клеток и степень провоспалительной активации существенно зависят от метаболических и пролиферативных особенностей самой культуры даже при сравнении различных эндотелиальных дифферонов от одного и того же донора. Различные культуры от одного и того же донора могут иметь различную адаптационную устойчивость к воздействию одних и тех же триггеров дисфункции эндотелия, как и культуры одного и того же вида клеток, полученные от разных доноров. При этом состояние каждой из культур (в первую очередь степень клеточного старения) зависит от объема изначального материала для выделения, количества исходно выделенных эндотелиальных клеток (в особенности с высокой пролиферативной активностью), требуемого для эксперимента количества пассажей и необходимого для достижения конфлюэнтного монослоя количества делений. Остается не вполне ясным, насколько в культурах клеток сохраняется исходная молекулярная гетерогенность эндотелиальных клеток, определяемая параметрами потока в артериях, венах и различных сосудах микроциркуляторного русла. Еще более неясно, определяет ли эта гетерогенность различия в адаптационной устойчивости эндотелиальных клеток к развитию дисфункции эндотелия или они обусловлены исключительно вышеуказанными особенностями выделения культур из различных источников.

Среди основных параметров физиологии эндотелия для оценки его адаптационной устойчивости к внешнему воздействию в опытных и контрольной группах целесообразно сравнивать: 1) пролиферативную активность, которая оценивается по

способности эндотелиальных клеток заполнять предварительно собранный стандартизированный между всеми экспериментальными группами и геометрически правильный дефект (scratch assay); 2) ангиогенную активность, которая оценивается по способности эндотелиальных клеток формировать трубчатые капилляроподобные структуры в трехмерном геле из белков базальной мембраны; 3) профиль генной экспрессии, в первую очередь экспрессии генов индуцибельных и конститутивных провоспалительных цитокинов (*IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF*), молекул клеточной адгезии (*VCAM1, ICAM1, SELE*), транскрипционных факторов эндотелиально-мезенхимального перехода (*SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1*), синтеза NO (*NOS3*), про- и антитромботических молекул (*SERPINE1, VWF, PLAU, PLAT*); 4) концентрацию по меньшей мере одного из трех провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1/CCL2). В подобном дизайне исследования более устойчивые клетки, возможно, будут более близки по вышеуказанным параметрам к контрольной культуре. Оценка адаптационной устойчивости эндотелия к пусковым факторам его дисфункции имеет большой потенциал применительно к регенеративной медицине, поскольку клеточная терапия или аутологичные тканеинженерные медицинские изделия в подавляющем большинстве случаев применяются именно у пациентов с коморбидными состояниями, потенциально способными снижать регенеративный потенциал эндотелиальных клеток. Поэтому предварительная оценка способности эндотелия выдерживать воздействие повреждающих факторов может играть значительную роль в оценке его регенеративного потенциала в реальных условиях.

Методология расшифровки молекулярных профилей и системный поиск молекулярных маркеров дисфункции эндотелия

Внедрение в научно-исследовательскую практику современных высокопроизводительных технологий позволяет осуществлять системный поиск циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия для ее своевременной идентификации и предотвращения развития соответствующих клинических проявлений. Подобное исследование предусматривает несколько этапов, на первом из которых необходимо определить профили белков, выделяемых эндотелиальными клетками под воздействием пусковых факторов дисфункции эндотелия в культуральную среду. С учетом исходной молекулярной гетерогенности эндотелия, а также метаболических и пролиферативных особенностей эндотелиальных клеток от различных источников и различных доноров разумным представляется сравнение артериальных, венозных, микрососудистых и клапанных эндотелиальных клеток. Ключевым аспектом такого выбора групп является то, что артериальные, венозные и микрососудистые эндотелиальные клетки могут быть получены прижизненно из одного и того же источника в процессе коронарного шунтирования (сегмент левой или правой внутренней грудной артерии, сегмент большой подкожной вены, подкожная и/или эпикардиальная и околососудистая жировая ткань), что является идеальным вариантом для последующего изучения «истинной» молекулярной гетерогенности эндотелия (базальной, то есть проявляющейся вне зависимости от воздействия потока или пусковых факторов дисфункции эндотелия). В свою очередь клапанные эндотелиальные клетки также выделяются прижизненно при операциях по поводу аортального стеноза и имеют изначальные отличия от сосудистых вследствие иных гемодинамических характеристик в позиции аортального клапана. Если основной гемодинамической силой применительно к сосудистым эндотелиальным клеткам является напряжение сдвига (shear stress), то клапанные эндотелиальные клетки подвергаются воздействию и других биомеханических сил вследствие создания завихрений в области клапана и прямого гемодинамического удара в период систолы.

Из иных типов эндотелиальных клеток в первую очередь следует выделить лимфатические эндотелиальные клетки, которые проблемно сравнивать с сосудистыми вследствие несовпадения маршрутизации соответствующих пациентов: как правило, лимфоузлы для выделения лимфатических эндотелиальных клеток можно получить лишь при выполнении хирургических вмешательств у онкологических больных. При этом эндотелиальные клетки сосудов опухолей изначально подвергаются воздействию нетипичного для остальных сосудов микроокружения и поэтому не являются адекватным представителем сосудистых эндотелиальных клеток в контексте моделирования их дисфункции. Не менее важным молекулярным аспектом функционирования лимфатических эндотелиальных клеток остается то, что ведущим фактором их роста наряду с VEGF-A также является VEGF-C, в значительной степени оказывающий действие через VEGFR3 и таким образом стимулирующий формирование лимфатических сосудов. Иными словами, если для ангиогенеза основной является сигнальная ось VEGF-A/VEGFR2, то для лимфангиогенеза – VEGF-C/VEGFR3. Поскольку среды для культивирования эндотелиальных клеток содержат именно VEGF-A, то добавление VEGF-C для сохранения идентичных условий культивирования приведет к неизбежным изменениям в молекулярном профиле культивируемых с ним сосудистых эндотелиальных клеток вне зависимости от их исходного фенотипа. Культивирование же сосудистых эндотелиальных клеток с VEGF-A, а лимфатических – с VEGF-A и

VEGF-C очевидно приведет к несоблюдению принципа одинаковых исходных экспериментальных условий. Подводя итог оценке необходимости сравнения гетерогенности и принципов развития дисфункции сосудистого и лимфатического эндотелия, следует отметить принципиально разные области медицины, для которых это имеет патофизиологическую и клиническую актуальность. Если дисфункция всех видов сосудистого эндотелия, а также эндотелия клапанов сердца в первую очередь имеет отношение к кардиологии (хотя провоспалительная и протромботическая дисфункция сосудистого эндотелия, вероятно, также может встречаться у онкологических больных), то дисфункция лимфатического эндотелия будет иметь приоритетное значение для развития злокачественных опухолей (поскольку лимфатические сосуды являются одним из основных путей метастазирования) и инфекционных болезней (так как лимфостаз является одним из факторов распространения некоторых инфекций).

Обсуждая необходимые для анализа пусковые факторы дисфункции эндотелия, в первую очередь следует выделить те из них, которые запускают различные механизмы провоспалительной дисфункции эндотелия. В этом контексте внимание обращают четыре из них: 1) митомицин С, вызывающий митохондриально-окислительный стресс; 2) кальципротеиновые частицы, вызывающие лизосомально-кальциевый стресс; 3) свободные жирные кислоты, вызывающие сочетанный метаболический стресс (в особенности насыщенные жирные кислоты, к примеру пальмитиновая кислота); 4) липополисахарид, вызывающий цитокиновый стресс. Несмотря на то что все данные пусковые факторы дисфункции эндотелия запускают различные сигнальные каскады, итогом их активации становится повышенное выделение провоспалительных цитокинов в системный кровоток и увеличение экспрессии молекул клеточной адгезии, способствующих прикреплению моноцитов к эндотелиальным клеткам. Анализ различных механизмов запуска провоспалительной дисфункции эндотелия представляется целесообразным проводить по причине их вероятного соответствия воздействию различных коморбидных факторов с целью оценки всех возможных патогенетических сценариев. Для подбора оптимальных дозировок пусковых факторов провоспалительной дисфункции эндотелия (поскольку их содержание в культуральной среде напрямую коррелирует с интенсивностью клеточной гибели) представляется разумным использовать тест на определение интенсивности клеточного метаболизма (ошибочно называемый тестом на оценку пролиферации и жизнеспособности), к примеру WST-1 (основанный на добавлении к клеточным культурам водорастворимых тетразолиевых солей и их восстановлении до водорастворимого формазана митохондриальными дегидрогеназами), а также оценку посредством биоимпедансометрии или фазово-контрастной микроскопии. Эффекты возрастающих доз митомицина С предварительно оцениваются путем инкубации эндотелиальных клеток с флюорогенными молекулярными детекторами активных форм кислорода MitoSOX (супероксид) и CellROX (активные формы кислорода в целом), эффекты кальципротеиновых частиц – посредством оценки уровня кальция в цитозоле при помощи флюорогенных молекулярных зондов (Fluo-4 AM и FluoriCa-8 AM, проникающих в клетки и метаболизируемых клеточными эстеразами) и конфокальной микроскопии. Итоговая эффективность провоспалительной активации эндотелия может быть оценена посредством измерения ИЛ-6, ИЛ-8 и MCP-1/CCL2 методом иммуноферментного анализа.

Во вторую очередь сравнения могут быть включены пусковые факторы провоспалительной, вазоспастической и протромботической дисфункции эндотелия для сопоставления молекулярных профилей указанных вариантов этого типового патологического процесса. Для оценки эффективности воздействия триггеров вазоспастической дисфункции эндотелия целесообразно провести предварительный скрининг эффективности возрастающих концентраций проникающих через клеточные мембраны и необратимых или медленно обратимых ингибиторов eNOS – гидрохлорида метилового эфира NG-нитро-L-аргинина (L-NAME), дигидрохлорида L-N5-(1-иминоэтил)орнитина и хлорида дифениленодония путем инкубации с диацетатом 4-амино-5-метиламино-2',7'-дифторфлюоресцеина в течение 24 ч с последующей детекцией отсутствия NO при помощи конфокальной микроскопии в многолуночных оптически прозрачных культуральных камерах. Непосредственный молекулярный анализ данных, собранных в результате первой и второй очереди сравнения эффектов различных пусковых факторов дисфункции эндотелия, может быть проведен при помощи: 1) сочетанной оценки изменений генной экспрессии в самих эндотелиальных клетках (методом количественной полимеразной цепной реакции после обратной транскрипции выделенной из клеточного лизата РНК, поскольку именно он позволяет провести наиболее широкий, быстрый и дешевый скрининг молекулярного ответа на патологическое воздействие; 2) масс-спектрометрического анализа как чувствительного скринингового метода анализа клеточного секретома; 3) дот-блоттинга либо мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер как скрининговых и вместе с этим специфичных методов полуколичественного (дот-блот) и количественного (микросферы) анализа выделяемых в культуральную среду белков; 4) иммуноферментного анализа как верификацион-

ного метода количественного белкового анализа. Следует отметить, что именно результаты первого этапа исследования, проведенного на клеточных культурах, очерчивают набор белковых маркеров, который далее предлагается к проверке при моделировании дисфункции эндотелия на лабораторных животных и в клинических сценариях.

Моделирование провоспалительной, вазоспастической и протромботической дисфункции эндотелия *in vivo* (на лабораторных животных) более подробно описано в другой статье этого номера и является необходимым вторым этапом, сужающим спектр вероятных циркулирующих маркеров от широкого (набор дифференциально экспрессируемых белков после патологического воздействия триггеров дисфункции эндотелия на клеточные культуры) до среднего (совокупность дифференциально экспрессируемых белков, детектируемых в сыворотке крови при сравнении животных с модельной дисфункцией эндотелия и контрольных животных). Методами оценки индуцированной *in vivo* дисфункции эндотелия при этом также служат масс-спектрометрический анализ, дот-блот-профилирование, мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ на основе магнитных микросфер и иммуноферментный анализ сыворотки крови. Важным методологическим аспектом этого этапа исследования является необходимость предварительного обогащения сыворотки крови путем ультрафильтрации через поры диаметром не более 30 кДа с целью исключения наиболее часто встречающихся высокомолекулярных белков. При этом для масс-спектрометрического анализа данный экспериментальный прием является обязательным, а для дот-блот-профилирования, мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер и иммуноферментного анализа – опциональным. Тем не менее обогащение образца сыворотки крови низкомолекулярными белками за счет удаления высокомолекулярных белков и надмолекулярных комплексов может быть полезным для объективного количественного анализа циркулирующих маркеров с низкой экспрессией, в частности некоторых провоспалительных цитокинов.

Наконец, последним этапом системного поиска циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия является анализ сыворотки крови пациентов с различными модельными патологиями: молодых субъектов и пациентов со старческой астенией для моделирования провоспалительной дисфункции эндотелия, пациентов с изолированной артериальной гипертензией для моделирования вазоспастической дисфункции эндотелия и больных со среднетяжелой формой COVID-19 и тромбозом глубоких вен для моделирования протромботической дисфункции эндотелия. Методология поиска циркулирующих маркеров при этом полностью совпадает со вторым этапом (поскольку анализируется один и тот же тип биологического образца). Однако в силу высокой стоимости масс-спектрометрического анализа, дот-блот-профилирования и мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер представляется разумным подбор пациентов с максимально различающимся в экспериментальных группах фенотипом. Важным следует считать проведение эксперимента по сокультивированию плазмы крови и эндотелиальных клеток от одного и того же пациента, при этом в качестве модельной культуры целесообразно использовать колониеформирующие эндотелиальные клетки периферической венозной крови, получаемые в результате продолжительной инкубации мононуклеарной фракции на подложке из белков эндотелиальной базальной мембраны (фибронектин или желатин) в питательной среде для культивирования эндотелиальных клеток, обогащенной фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF). Проблемой является низкая эффективность процесса выделения колониеформирующих эндотелиальных клеток, которая превышает 25% лишь при культивировании мононуклеарной фракции от пациентов непосредственно после внутрисосудистых вмешательств (к примеру, чрескожного коронарного вмешательства). Тем не менее такой дизайн исследования позволяет избежать гибели эндотелиальных клеток в результате воздействия гуморальных факторов плазмы (к примеру, компонентов комплемента) и сравнить профили цитокинов: 1) выделяемых в бессывороточную культуральную среду чистой культурой эндотелиальных клеток от этого же донора; 2) содержащихся в сыворотке крови донора изначально, до ее инкубации с культурой эндотелиальных клеток; 3) добавившихся в сыворотку крови после ее инкубации с культурой эндотелиальных клеток. При этом сыворотка крови изначально может быть получена от асимптоматичных пациентов или от пациентов с вышеуказанными патологическими состояниями, а также с септическим шоком (как пусковой фактор острой провоспалительной дисфункции эндотелия). С помощью такого подхода и его сочетания с дот-блот-профилированием, мультиплексным иммунофлуоресцентным анализом на основе магнитных микросфер и масс-спектрометрическим анализом можно выделить именно те цитокины, которые выделяются в системный кровоток эндотелием и изначально отсутствуют или присутствуют в сыворотке крови в малом количестве.

Итогом такого исследования должна стать идентификация циркулирующего маркера всех видов дисфункции эндотелия, который можно определять в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа и который будет обладать достаточной диагностической ценностью (чувствительностью и

специфичностью) у различных категорий больных. Требования к такому белковому маркеру включают:

1. наличие его в эндотелиальном секретоме (то есть доказанная и стабильная секреция данного белка-маркера эндотелиальными клетками в их микроокружение и системный кровоток);

2. высокую чувствительность, определяемую как: 1) способность детектировать повышение данного маркера при помощи масс-спектрометрического анализа, дот-блот-профилирования, мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер или иммуноферментного анализа различными типами эндотелиальных клеток и их культурами от различных доноров при воздействии широкого спектра пусковых факторов дисфункции эндотелия; 2) способность детектировать повышение данного маркера при помощи масс-спектрометрического анализа, дот-блот-профилирования, мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер и иммуноферментного анализа в сыворотке крови лабораторных животных при моделировании дисфункции эндотелия; 3) возможность стабильной детекции указанного маркера в сыворотке крови в пределах средних значений калибровочной кривой при иммуноферментном анализе у различных категорий пациентов;

3. высокую специфичность, определяемую как отсутствие выделения иными клеточными популяциями и как отсутствие либо ничтожно малую концентрацию данного маркера в циркулирующей крови при измерениях методами масс-спектрометрического анализа, дот-блот-профилирования, мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер и иммуноферментного анализа.

Идентификация циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия, вероятно, позволит осуществлять адекватный поиск способов ее терапевтической коррекции и управления состоянием эндотелия не только при хронических, но и острых патологиях. Внедрение современных протеомных технологий в научно-исследовательскую практику (в первую очередь в центрах коллективного пользования), а также разработка отечественных наборов для дот-блот-профилирования и мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на основе магнитных микросфер (аналога технологии xMAP – Multi-Analyte Profiling) с большой долей вероятности будут способствовать успешному поиску вышеуказанных маркеров за счет повышения доступности и снижения стоимости проведения подобных многоэтапных исследований.

Конфликт интересов

Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.О. Маркова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-65-00039 «Идентификация циркулирующего маркера провоспалительной дисфункции эндотелия в контексте гетерогенности эндотелиальных клеток», https://rscf.ru/project/24-65-00039/.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 24-65-00039 “Identification of circulating endothelial dysfunction marker in context of endothelial heterogeneity” (Daria Shishkova), https://rscf.ru/project/24-65-00039/.

Информация об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Author Information Form

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Frolov Alexey V., MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory for Endovascular and Reconstructive Cardiovascular Surgery, Department of Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Маркова Виктория Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Маркова Юлия Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Матвеева Вера Геннадьевна, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Торгунакова Евгения Александровна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Markova Victoria E., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6652-5745

Markova Yulia O., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0007-6734-3787

Kanonykina Anastasia Yu., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Lazebnaya Anastasia I., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Matveeva Vera G., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Torgunakova Evgenia A., MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell and Tissue Engineering, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0005-0683-991X

Kutikhin Anton G., MD, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

MVE – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MYuO – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAYu – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

LAI – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

TEA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
2. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
3. Gimbrone M.A.Jr., García-Cardeña .G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
4. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.
5. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc Res. 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
6. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
7. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.
8. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W.. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.
9. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.
10. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.
11. Okhota S., Melnikov I., Avtaeva Y., Kozlov S., Gabbasov Z. Shear Stress-Induced Activation of von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7804. doi: 10.3390/ijms21207804.
12. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Авдонин П.В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2021;38(4):237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034.
13. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.
14. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.
15. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.
16. Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Borisov V.V., Matveeva V.G., Antonova L.V., Filip'ev D.E., Golovkin A.S., Shishkova D.K., Burago A.Y., Frolov A.V., Dolgov V.Y., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Vladimirov A.A., Sozinov S.A., Ismagilov Z.R., Russakov D.M., Lomzov A.A., Pyshnyi D.V., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Demidov E.A., Peltek S.E., Dolganyuk V.F., Babich O.O., Grigoriev E.V., Brusina E.B., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. Sci Rep. 2016;6:27255. doi: 10.1038/srep27255.
17. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.
18. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.
19. Shishkova D, Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response

in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

20. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

21. Sinitsky M., Repkin E., Sinitskaya A., Markova V., Shishkova D., Barbarash O. Proteomic Profiling of Endothelial Cells Exposed to Mitomycin C: Key Proteins and Pathways Underlying Genotoxic Stress-Induced Endothelial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2024;25(7):4044. doi: 10.3390/ijms25074044.

22. Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J., Polentarutti N., Muzio M., Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. J Biol Chem. 2000;275(15):11058-63. doi: 10.1074/jbc.275.15.11058.

23. Hansen C., Olsen K., Pilegaard H., Bangsbo J, Gliemann L., Hellsten Y. High metabolic substrate load induces mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle microvascular endothelial cells. Physiol Rep. 2021;9(14):e14855. doi: 10.14814/phy2.14855.

24. Verweij J., Kerpel-Fronius S., Stuurman M, van Triet A.J., van Hattum L., de Vries J., Pinedo H.M. Mitomycin C-induced organ toxicity in Wistar rats: a study with special focus on the kidney. J Cancer Res Clin Oncol. 1988;114(2):137-41. doi: 10.1007/BF00417827.

25. Fang Y.P., Hu P.Y., Huang Y.B. Diminishing the side effect of mitomycin C by using pH-sensitive liposomes: in vitro characterization and in vivo pharmacokinetics. Drug Des Devel Ther. 2018;12:159-169. doi: 10.2147/DDDT.S150201.

26. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.

27. Franceschi C., Garagnani P., Parini P, Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.

28. Walker K.A., Basisty N., Wilson D.M. 3rd, Ferrucci L. Connecting aging biology and inflammation in the omics era. J Clin Invest. 2022;132(14):e158448. doi: 10.1172/JCI158448.

29. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.

30. Wang B., Han J., Elisseeff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024 Apr 23. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x. Online ahead of print.

31. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0.

32. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. The endothelium and its role in regulating vascular tone. Open Cardiovasc Med J. 2010;4:302-12. doi: 10.2174/1874192401004010302.

33. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 2020 =;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

34. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

35. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(5):292-316. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224.

36. Ryazanova M.A., Plekanchuk V.S., Prokudina O.I., Makovka Y.V., Alekhina T.A., Redina O.E., Markel A.L. Animal Models of Hypertension (ISIAH Rats), Catatonia (GC Rats), and Audiogenic Epilepsy (PM Rats) Developed by Breeding. Biomedicines. 2023;11(7):1814. doi: 10.3390/biomedicines11071814.

37. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. Hypertens Res. 2012;35(11):1039-47. doi: 10.1038/hr.2012.138.

38. Ambrosino P., Bachetti T., D'Anna S.E., Galloway B., Bianco A., D'Agnano V, Papa A., Motta A., Perrotta F., Maniscalco M. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(5):136. doi: 10.3390/jcdd9050136.

39. Yap C., Mieremet A., de Vries C.J.M., Micha D., de Waard V. Six Shades of Vascular Smooth Muscle Cells Illuminated by KLF4 (Kruppel-Like Factor 4). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(11):2693-2707. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316600.

40. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

41. Sutton N.R., Malhotra R., St Hilaire C., Aikawa E., Blumenthal R.S., Gackenbach G., Goyal P., Johnson A., Nigwekar S.U., Shanahan C.M., Towler D.A., Wolford B.N., Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Health: Insights From Vascular Aging and Calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(1):15-29. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317332.

42. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

43. Poredos P., Jezovnik M.K. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. Angiology. 2018;69(7):564-567. doi: 10.1177/0003319717732238.

44. Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L.; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(6):e90-e95. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310367.

45. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin alpha5beta1 and NF-kappaB signaling. J Biol Chem. 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

46. Montezano A.C., Camargo L.L., Mary S., Neves K.B., Rios F.J., Stein R., Lopes R.A., Beattie W., Thomson J., Herder V., Szemiel A.M., McFarlane S., Palmarini M., Touyz R.M. SARS-CoV-2 spike protein induces endothelial inflammation via ACE2 independently of viral replication. Sci Rep. 2023;13(1):14086. doi: 10.1038/s41598-023-41115-3.

47. Winkler E.S., Bailey A.L., Kafai N.M., Nair S., McCune B.T., Yu J., Fox J.M., Chen R.E., Earnest J.T., Keeler S.P., Ritter J.H., Kang L.I., Dort S., Robichaud A., Head R., Holtzman M.J., Diamond M.S. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. Nat Immunol. 2020;21(11):1327-1335. doi: 10.1038/s41590-020-0778-2.

48. Dong W., Mead H., Tian L., Park J.G., Garcia J.I., Jaramillo S., Barr T., Kollath D.S., Coyne V.K., Stone N.E., Jones A., Zhang J., Li A., Wang L.S., Milanes-Yearsley M., Torrelles J.B., Martinez-Sobrido L., Keim P.S., Barker B.M., Caligiuri M.A., Yu J. The K18-Human ACE2 Transgenic Mouse Model Recapitulates Non-severe and Severe COVID-19 in Response to an Infectious Dose of the SARS-CoV-2 Virus. J Virol. 2022;96(1):e0096421. doi: 10.1128/JVI.00964-21.

49. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

50. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? Basic Res Cardiol. 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.

REFERENCES

1. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.

2. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

3. Gimbrone M.A.Jr., García-Cardeña .G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

4. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

5. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc Res. 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.

6. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

7. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

8. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W.. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

9. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

10. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

11. Okhota S., Melnikov I., Avtaeva Y., Kozlov S., Gabbasov Z. Shear Stress-Induced Activation of von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7804. doi: 10.3390/ijms21207804.

12. Avdonin P.P., Tsvetaeva N.V., Goncharov N.V., Rybakova E.Yu., Trufanov S.K., Tsitrina A.A., Avdonin P.V. Von willebrand factor in health and disease. Biologiceskie membrany. 2021;38(4):237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034 (In Russian)

13. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

14. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.

15. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

16. Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Borisov V.V., Matveeva V.G., Antonova L.V., Filip'ev D.E., Golovkin A.S., Shishkova D.K., Burago A.Y., Frolov A.V., Dolgov V.Y., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Vladimirov A.A., Sozinov S.A., Ismagilov Z.R., Russakov D.M., Lomzov A.A., Pyshnyi D.V., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Demidov E.A., Peltek S.E., Dolganyuk V.F., Babich O.O., Grigoriev E.V., Brusina E.B., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. Sci Rep. 2016;6:27255. doi: 10.1038/srep27255.

17. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

18. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

19. Shishkova D, Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

20. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

21. Sinitsky M., Repkin E., Sinitskaya A., Markova V., Shishkova D., Barbarash O. Proteomic Profiling of Endothelial Cells Exposed to Mitomycin C: Key Proteins and Pathways Underlying Genotoxic Stress-Induced Endothelial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2024;25(7):4044. doi: 10.3390/ijms25074044.

22. Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J., Polentarutti N., Muzio M., Arditi M. Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. J Biol Chem. 2000;275(15):11058-63. doi: 10.1074/jbc.275.15.11058.

23. Hansen C., Olsen K., Pilegaard H., Bangsbo J, Gliemann L., Hellsten Y. High metabolic substrate load induces mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle microvascular endothelial cells. Physiol Rep. 2021;9(14):e14855. doi: 10.14814/phy2.14855.

24. Verweij J., Kerpel-Fronius S., Stuurman M, van Triet A.J., van Hattum L., de Vries J., Pinedo H.M. Mitomycin C-induced organ toxicity in Wistar rats: a study with special focus on the kidney. J Cancer Res Clin Oncol. 1988;114(2):137-

41. doi: 10.1007/BF00417827.

25. Fang Y.P., Hu P.Y., Huang Y.B. Diminishing the side effect of mitomycin C by using pH-sensitive liposomes: in vitro characterization and in vivo pharmacokinetics. Drug Des Devel Ther. 2018;12:159-169. doi: 10.2147/DDDT.S150201.

26. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.

27. Franceschi C., Garagnani P., Parini P, Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi: 10.1038/s41574-018-0059-4.

28. Walker K.A., Basisty N., Wilson D.M. 3rd, Ferrucci L. Connecting aging biology and inflammation in the omics era. J Clin Invest. 2022;132(14):e158448. doi: 10.1172/JCI158448.

29. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.

30. Wang B., Han J., Elisseeff J.H., Demaria M. The senescence-associated secretory phenotype and its physiological and pathological implications. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024 Apr 23. doi: 10.1038/s41580-024-00727-x. Online ahead of print.

31. Libby P., Buring J.E., Badimon L., Hansson G.K., Deanfield J., Bittencourt M.S., Tokgözoğlu L., Lewis E.F. Atherosclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0.

32. Sandoo A., van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. The endothelium and its role in regulating vascular tone. Open Cardiovasc Med J. 2010;4:302-12. doi: 10.2174/1874192401004010302.

33. Cyr A.R., Huckaby L.V., Shiva S.S., Zuckerbraun B.S. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 2020 =;36(2):307-321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.

34. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. Eur Heart J. 2012;33(7):829-37, 837a-837d. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.

35. Farah C., Michel L.Y.M., Balligand J.L. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. Nat Rev Cardiol. 2018;15(5):292-316. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224.

36. Ryazanova M.A., Plekanchuk V.S., Prokudina O.I., Makovka Y.V., Alekhina T.A., Redina O.E., Markel A.L. Animal Models of Hypertension (ISIAH Rats), Catatonia (GC Rats), and Audiogenic Epilepsy (PM Rats) Developed by Breeding. Biomedicines. 2023;11(7):1814. doi: 10.3390/biomedicines11071814.

37. Higashi Y., Kihara Y., Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. Hypertens Res. 2012;35(11):1039-47. doi: 10.1038/hr.2012.138.

38. Ambrosino P., Bachetti T., D'Anna S.E., Galloway B., Bianco A., D'Agnano V, Papa A., Motta A., Perrotta F., Maniscalco M. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. J Cardiovasc Dev Dis. 2022;9(5):136. doi: 10.3390/jcdd9050136.

39. Yap C., Mieremet A., de Vries C.J.M., Micha D., de Waard V. Six Shades of Vascular Smooth Muscle Cells Illuminated by KLF4 (Kruppel-Like Factor 4). Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(11):2693-2707. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316600.

40. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

41. Sutton N.R., Malhotra R., St Hilaire C., Aikawa E., Blumenthal R.S., Gackenbach G., Goyal P., Johnson A., Nigwekar S.U., Shanahan C.M., Towler D.A., Wolford B.N., Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Health: Insights From Vascular Aging and Calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(1):15-29. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.317332.

42. Pilard M., Ollivier E.L., Gourdou-Latyszenok V., Couturaud F., Lemarié C.A. Endothelial Cell Phenotype, a Major Determinant of Venous Thrombo-Inflammation. Front Cardiovasc Med. 2022;9:864735. doi: 10.3389/fcvm.2022.864735.

43. Poredos P., Jezovnik M.K. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis. Angiology. 2018;69(7):564-567. doi: 10.1177/0003319717732238.

44. Wang M., Hao H., Leeper N.J., Zhu L.; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(6):e90-e95. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310367.

45. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin alpha5beta1 and NF-kappaB signaling. J Biol Chem. 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

46. Montezano A.C., Camargo L.L., Mary S., Neves K.B., Rios F.J., Stein R., Lopes R.A., Beattie W., Thomson J., Herder V., Szemiel A.M., McFarlane S., Palmarini M., Touyz R.M. SARS-CoV-2 spike protein induces endothelial inflammation via ACE2 independently of viral replication. Sci Rep. 2023;13(1):14086. doi: 10.1038/s41598-023-41115-3.

47. Winkler E.S., Bailey A.L., Kafai N.M., Nair S., McCune B.T., Yu J., Fox J.M., Chen R.E., Earnest J.T., Keeler S.P., Ritter J.H., Kang L.I., Dort S., Robichaud A., Head R., Holtzman M.J., Diamond M.S. SARS-CoV-2 infection of human ACE2-transgenic mice causes severe lung inflammation and impaired function. Nat Immunol. 2020;21(11):1327-1335. doi: 10.1038/s41590-020-0778-2.

48. Dong W., Mead H., Tian L., Park J.G., Garcia J.I., Jaramillo S., Barr T., Kollath D.S., Coyne V.K., Stone N.E., Jones A., Zhang J., Li A., Wang L.S., Milanes-Yearsley M., Torrelles J.B., Martinez-Sobrido L., Keim P.S., Barker B.M., Caligiuri M.A., Yu J. The K18-Human ACE2 Transgenic Mouse Model Recapitulates Non-severe and Severe COVID-19 in Response to an Infectious Dose of the SARS-CoV-2 Virus. J Virol. 2022;96(1):e0096421. doi: 10.1128/JVI.00964-21.

49. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

50. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? Basic Res Cardiol. 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.

Для цитирования: *Шишкова Д.К., Фролов А.В., Маркова В.Е., Маркова Ю.О., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Матвеева В.Г., Торгунакова Е.А., Кутихин А.Г. Современные подходы к моделированию дисфункции эндотелия и системному поиску ее циркулирующих маркеров. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 173-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190*

To cite: *Shishkova D.K., Frolov A.V., Markova V.E., Markova Y.O., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Matveeva V.G., Torgunakova E.A., Kutikhin A.G. Modeling of endothelial dysfunction and search for its circulating biomarkers. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 173-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-173-190*

УДК 616.1-092
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИДЕНТИФИКАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Л.А. Богданов, В.А. Кошелев, Р.А. Мухамадияров, А.Ю. Каноныкина, А.И. Лазебная, Е.А. Кондратьев, А.Д. Степанов, А.Г. Кутихин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В качестве потенциальных клеточных маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия целесообразно рассматривать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм, механочувствительных транскрипционных факторов, а также маркеров нитрозативного и окислительного стресса.

• В число вероятных клеточных маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия могут входить транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода, провоспалительные транскрипционные факторы, механочувствительные транскрипционные факторы, индуцибельные молекулы клеточной адгезии, компоненты базальной мембраны и основные эндотелиальные интегрины.

• Клеточными маркерами протромботической дисфункции эндотелия могут быть компоненты эндотелиального гликокаликса, а также мембранные и цитоплазматические анти- и протромботические молекулы, ответственные за регуляцию локального и системного гемостаза.

Резюме

В обзоре рассматриваются несколько групп потенциальных клеточных маркеров различных видов дисфункции эндотелия: вазоспастической, провоспалительной и протромботической. Проведен анализ научных данных по исследованию молекул, дифференциально экспрессируемых в дисфункциональных эндотелиальных клетках, приводятся результаты ретроспективного анализа соответствующей литературы в базе данных PubMed за последние 45 лет. Иммуногистохимический анализ развития вазоспастической дисфункции эндотелия подразумевает измерение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177), механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2), маркеров нитрозативного стресса (3-нитротирозин и 6-нитротриптофан), маркеров окислительного стресса (связанные с малондиальдегидом или метилглиоксалем белки, ксантиноксидаза и изоформы NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5). В качестве вероятных иммуногистохимических маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия предлагаются N-кадгерин как маркер мезенхимальных клеток в сочетании с потерей эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерина), транскрипционные факторы эндотелиально-мезенхимального перехода (Snail, Slug, Twist1 и Zeb1), провоспалительные транскрипционные факторы (NF-κB, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4), NLRP3 как маркер инфламмасом, вышеуказанные механочувствительные транскрипционные факторы, индуцибельные молекулы клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, E-селектин), а также компоненты базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и эндотелиальные интегрины (α2β1, α3β1, α5β1, α9β1, αvβ3, αvβ5). В свою очередь, иммуногистохимический анализ протромботической дисфункции эндотелия может основываться на оценке экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (при помощи иммунофлюоресцентного окрашивания UEA-1, связывающегося с фукозилированными гликанами, или посредством иммуногистохимического окрашивания на синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1), а также на оценке экспрессии

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Для корреспонденции: *Лев Александрович Богданов, bogdanovleone@gmail.com; адрес: бульвар имени академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Lev A. Bogdanov, bogdanovleone@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

его антитромботических (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73) или протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда). Верификацию иммуногистохимических маркеров, дифференциально экспрессируемых в контрольных и модельных животных, целесообразно осуществлять в ассоциации с электронной микроскопией в обратно-рассеянных электронах с целью установления ассоциативных и корреляционных связей между молекулярными маркерами и патоморфологическими изменениями.

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Физиология эндотелия • Дисфункция эндотелия • Воспаление • Клеточные маркеры • Иммуногистохимия • Электронная микроскопия

Поступила в редакцию: *05.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *02.09.2024;* ***принята к печати:*** *29.09.2024*

CURRENT APPROACHES TO THE IDENTIFICATION OF CELLULAR MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

L.A. Bogdanov, V.A. Koshelev, R.A. Mukhamadiyarov, A.Yu. Kanonykina, A.I. Lazebnaya, E.A. Kondratiev, A.D. Stepanov, A.G. Kutikhin

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

Highlights

• Potential cellular markers of vasospastic endothelial dysfunction include endothelial NO synthase and its phosphorylated forms, mechanosensitive transcription factors, as well as markers of nitrosative and oxidative stress.

• Probable cellular markers of proinflammatory endothelial dysfunction may encompass transcription factors of the endothelial-mesenchymal transition, proinflammatory transcription factors, mechanosensitive transcription factors, inducible cell adhesion molecules, components of the basement membrane, and key endothelial integrins.

• Cellular markers of prothrombotic endothelial dysfunction may include components of the endothelial glycocalyx, as well as membrane and cytoplasmic anti- and prothrombotic molecules responsible for regulating local and systemic hemostasis.

Abstract

This review examines several groups of potential cellular markers for various types of endothelial dysfunction: vasospastic, proinflammatory, and prothrombotic. For this purpose, we screened the PubMed database for the respective publications over the past 45 years. Immunohistochemical analysis of the development of vasospastic endothelial dysfunction involves measuring the expression of endothelial NO synthase and its phosphorylated forms (serine-113/117, threonine-495, serine-632, serine-1176/1177), mechanosensitive transcription factors (KLF2, KLF4, and NRF2), markers of nitrosative stress (3-nitrotyrosine and 6-nitrotryptophan), and oxidative stress markers (proteins associated with malondialdehyde or methylglyoxal, xanthine oxidase, and isoforms of NADPH oxidase NOX1, NOX2, NOX4, and NOX5). Potential immunohistochemical markers of proinflammatory endothelial dysfunction include N-cadherin as a mesenchymal cell marker in combination with the loss of endothelial markers (CD31 and VE-cadherin), transcription factors of endothelial-mesenchymal transition (Snail, Slug, Twist1, and Zeb1), proinflammatory transcription factors (NF-κB, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3, and STAT4), NLRP3 as a marker of inflammasomes, the aforementioned mechanosensitive transcription factors, inducible cell adhesion molecules (VCAM1, ICAM1, E-selectin), as well as components of the basement membrane (laminin, type IV collagen, nidogen-1, nidogen-2, perlecan, fibronectin) and endothelial integrins (α2β1, α3β1, α5β1, α9β1, αvβ3, αvβ5). Immunohistochemical analysis of prothrombotic endothelial dysfunction may rely on assessing the expression of components of the endothelial glycocalyx (via immunofluorescent staining with UEA-1, which binds to fucosylated glycans,

or through immunohistochemical staining for syndecan-1, heparan sulfate, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, perlecan, and glypican-1), as well as evaluating the expression of its antithrombotic (antithrombin III, tissue factor inhibitor, thrombomodulin, CD39, CD73) or prothrombotic proteins (heparanase, hyaluronidase, angiotensin-converting enzyme 2, von Willebrand factor). Verification of immunohistochemical markers differentially expressed in control and model animals should be conducted using electron microscopy of adjacent vascular segments to establish associative and correlative relationships between molecular and pathomorphological markers.

Keywords Endothelial cells • Endothelial physiology • Endothelial dysfunction • Inflammation • Cellular markers • Immunohistochemistry • Electron microscopy

Received: *05.08.2024;* ***received in revised form:*** *02.09.2024;* ***accepted:*** *29.09.2024*

Список сокращений

ЭК – эндотелиальных клеток ЭндоМТ – эндотелиально-мезенхимального перехода

Понятие о дисфункции эндотелия. Виды дисфункции эндотелия. Пусковые факторы, молекулярные признаки и патологические последствия дисфункции эндотелия.

Внутренняя выстилка сосудов и клапанов сердца (эндотелий) представляет собой полупроницаемый барьер, регулирующий обмен жидкости и метаболитов (в том числе питательных веществ) между циркулирующей кровью и органами (включая собственно сосудистую стенку), физиологическое функционирование которого имеет критическое значение для поддержания гомеостаза элементов системы кровообращения [1]. Физиологическое состояние эндотелиальных клеток (ЭК) в коронарных артериях поддерживается ламинарным потоком и циркулирующими цитопротективными факторами (к примеру, липопротеинами высокой плотности [2–4]). При различных патологических состояниях (к примеру, дислипидемии и эндотоксемии), острых (COVID-19) и хронических заболеваниях (сахарном диабете, хронической болезни почек, ожирении, старческой астении, гиперпаратиреозе и других) [5–9] и в сегментах с исходно турбулентным потоком крови (дуга аорты, бифуркации и ответвления сосудистого русла) [5, 6, 10] происходят изменения физиологического профиля генной и белковой экспрессии ЭК и развивается комплекс молекулярных изменений, объединяемых термином «дисфункция эндотелия» [1, 11–13]. Признаками дисфункциональных ЭК являются: 1) потеря целостности межклеточных контактов и повышение сосудистой проницаемости; 2) потеря атромбогенных свойств (в том числе за счет изменения состава или разрушения эндотелиального гликокаликса); 3) нарушение баланса между выделяемыми в микроокружение и системный кровоток вазоконстрикторами и вазодилататорами (в первую очередь за счет нарушения метаболизма монооксида азота (NO) и снижения его биодоступности); 4) повышение экспрессии молекул клеточной адгезии в сочетании с увеличением выделения провоспалительных цитокинов [1, 11–13].

В зависимости от этиологического фактора, молекулярных изменений в ЭК и патологических последствий дисфункцию эндотелия принято разделять на: 1) вазоспастическую (с преобладанием нарушения баланса между выделяемыми вазоконстрикторами и вазодилататорами, главным образом за счет снижения количества выделяемых вазодилататоров); 2) провоспалительную (с преобладанием повышения количества выделяемых цитокинов и увеличения экспрессии молекул клеточной адгезии, являющихся рецепторами для моноцитов, что сопровождается развитием эндотелиально-мезенхимального перехода (ЭндоМТ), потерей целостности межклеточных контактов и повышением сосудистой проницаемости); 3) протромботическую (с преобладанием снижения атромбогенных свойств эндотелиального гликокаликса и белков клеточной мембраны) [1, 11–13]. Разнообразие форм дисфункции эндотелия в том числе объясняется существенной молекулярной гетерогенностью эндотелия различных органов (непрерывный эндотелий капилляров кожи, мышц, легких, камер и клапанов сердца и центральной нервной системы; фенестрированный эндотелий желез внутренней секреции, кишечных микроворсинок и почечных клубочков; прерывистый эндотелий синусоидных капилляров печени, костного мозга и селезенки), эндотелия различных сосудов (артериального, венозного, лимфатического и микрососудистого эндотелия), а также эндотелия сосудистых сегментов с ламинарным и турбулентным потоком [14, 15]. К патологическим последствиям вазоспастической дисфункции эндотелия можно отнести артериальную гипертензию [1], в том числе легочную [16], и развитие периферических вазоспастических реакций. Провоспалительная дисфункция эндотелия вызы-

вает развитие хронического стерильного системного воспаления низкой интенсивности (в частности, отмечаемого при патологическом старении организма) и атеросклероза [1, 11, 12, 17–21]; кроме того, провоспалительный эндотелиальный фенотип наблюдается и при остром системном воспалении (к примеру, при сепсисе) [8, 9, 13]. Протромботическая дисфункция эндотелия наблюдается при COVID-19, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме и приводит к формированию тромбов (к примеру, вызывая развитие артериального тромбоза при COVID-19 или тромбоза глубоких вен) [8, 9, 13]. Таким образом, каждому из патофизиологических фенотипов дисфункции эндотелия соответствует свой клинический фенотип, хотя внутри одного клинического фенотипа может наблюдаться сочетание патофизиологических фенотипов дисфункции эндотелия (в частности, при COVID-19) с различным их вкладом в развитие патологического процесса и его последствий. С учетом постепенного старения населения развитых стран (включая РФ) и увеличения в них доли населения пожилого и старческого возраста актуальность всех видов дисфункции эндотелия в ближайшее время будет только возрастать, что требует разработки и апробации соответствующих видов терапии.

Проблемы определения дисфункции эндотелия на текущем этапе развития науки

Разработка подходов к коррекции дисфункции эндотелия при помощи изменения образа жизни или фармакологических вмешательств прежде всего требует объективной методологии ее определения. Несмотря на определенные успехи в определении циркулирующего маркера протромботической дисфункции эндотелия (нерасщепленных протеазами гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда), достигнутые российскими учеными [22–25], надежные циркулирующие маркеры вазоспастической и провоспалительной дисфункции эндотелия в научно-исследовательской и клинической практике на данный момент отсутствуют [1]. Предполагаемые циркулирующие биохимические маркеры (NO2/NO3, тетрагидробиоптерин, L-аргинин, асимметричный и симметричный диметиларгинин) *in vivo* отражают исключительно нарушения метаболизма монооксида азота (NO), но не свидетельствуют о наличии или отсутствии дисфункции эндотелия как таковой, обладая не самой высокой чувствительностью и специфичностью [1]. Аналогичные проблемы актуальны и при использовании циркулирующих маркеров провоспалительной дисфункции эндотелия (интерлейкин-6, интерлейкин-8, MCP-1/CCL2 и растворимые молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 и sICAM-1), которые не являются специфичными для эндотелия *in vivo* (так как выделяются и другими клеточными популяциями) либо характеризуются недостаточной концентрацией в сыворотке крови для стабильной детекции методом иммуноферментного анализа [1]. Продолжаются споры и в отношении инструментальных методов диагностики вазоспастической дисфункции эндотелия, поскольку при всем их разнообразии они основаны либо на инвазивных (коронарная ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, канюляция плечеголовного ствола), дорогостоящих и недостаточно широко распространенных вмешательствах (позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография), либо недостаточно стандартизируемы (пальцевая плетизмография, измерение зависимой от потока вазодилатации плечеголовного ствола, оценка расширения артерий сетчатки под воздействием мерцающего света) [1].

Альтернативой циркулирующим маркерам или инструментальным методам исследования дисфункции эндотелия при проведении патофизиологического моделирования или доклинических испытаний могут стать клеточные маркеры, которые: 1) предоставляют возможность визуального подтверждения дисфункции эндотелия и оценки корреляции иммуногистохимических маркеров с данными объективного контроля посредством электронной микроскопии; 2) обладают значительно более высокой специфичностью вследствие прямой детекции в дисфункциональной клетке и (в ряде случаев) более высокой чувствительностью за счет высокой локальной концентрации и отсутствия разбавления молекулы в системном кровотоке. Помимо этого, определение ультраструктурных и иммуногистохимических признаков дисфункции эндотелия дает возможность оценить их корреляцию с циркулирующими маркерами этого патологического процесса. Выявление маркеров дисфункциональных эндотелиальных клеток позволит осуществлять анализ выраженности дисфункции эндотелия при моделировании различных патологических состояний, а также выполнять оценку эффективности фармакологической коррекции дисфункции эндотелия и ее вклада в нормализацию клеточного, тканевого и системного гомеостаза в эксперименте. В число потенциальных клеточных (вернее, ассоциированных с ЭК) маркеров дисфункции эндотелия входят несколько групп белков, которые будут рассмотрены далее.

Потенциальные маркеры вазоспастической дисфункции эндотелия

Поскольку ключевым аспектом вазоспастической дисфункции эндотелия является снижение способности эндотелиальных клеток вырабатывать монооксид азота (NO), являющийся ключевым вазодилататором, целесообразно оценивать экспрессию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ее фос-

форилированной формы в позиции треонин-495, свидетельствующей об ингибировании ее активности [26–30]. Такой подход позволяет провести анализ синтеза данного фермента в ЭК в результате трансляции на рибосомах и его функционально значимые посттрансляционные модификации (в число которых также входит снижающее его активность фосфорилирование в позициях серин-113/117 и повышающее его активность фосфорилирование в позициях серин-632 и серин-1176/1177) [31–36]. Следует отметить, что транскрипционная регуляция синтеза эндотелиальной NO-синтазы в первую очередь осуществляется механочувствительными транскрипционными факторами KLF2 [37–40], KLF4 [40, 41] и NRF2 [42], снижение экспрессии которых также свидетельствует о развитии вазоспастической дисфункции эндотелия.

In vivo следует отметить невозможность измерения количества самого монооксида азота поскольку молекула NO после своего биосинтеза существует лишь несколько секунд [26]. Помимо оценки компонентов цепи синтеза NO, при оценке вазоспастической дисфункции эндотелия представляется также проводить анализ функциональной активности активных форм азота (reactive nitrogen species) [26]. К ним, в частности, относится пероксинитрит (ONOO−), образующийся при разобщении сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы, когда данный фермент «переключается» на синтез супероксида (O2•−) вместо NO [26]. Пероксинитрит (ONOO−) в таком случае образуется из супероксида, генерируемого при разобщении сигнального пути эндотелиальной NO-синтазы, и синтезируемого свободного NO [26]. Другими активными формами азота являются •NO2 и N2O3, образующиеся при реакциях пероксинитрита (ONOO−) с другими химическими соединениями [26]. Все активные формы азота также имеют очень короткий период жизни, и маркерами вызываемого ими нитрозативного стресса (по аналогии с индуцируемым активными формами кислорода окислительным стрессом) являются 3-нитротирозин и 6-нитротриптофан [26]. Кроме того, поскольку нитрозативный стресс неразрывно связан с окислительным стрессом через избыточный синтез супероксида при разобщении сигнального пути NO-синтазы, при анализе вазоспастической дисфункции эндотелия также целесообразен анализ функциональной активности активных форм кислорода посредством иммуногистохимического анализа экспрессии связанных с малондиальдегидом или метилглиоксалем белков, так как данная модификация отражает метаболизм свободных радикалов (супероксида O2•−, пероксида водорода H2O2, гидроксил-радикала •OH и синглетного кислорода ^{1}[O2]) [26]. Другими маркерами активности свободных радикалов, которые также могут отражать развитие дисфункции эндотелия, являются NADPH-оксидаза и ксантиноксидаза, способствующие синтезу супероксида и пероксида водорода [11, 43]. Из семи изоформ NADPH-оксидазы в ЭК наиболее активно синтезируются NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5, повышенная экспрессия которых может свидетельствовать о развитии дисфункции эндотелия [43–47].

На основании вышеуказанного можно заключить, что иммуногистохимический анализ развития вазоспастической дисфункции эндотелия может подразумевать измерение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177), механочувствительных транскрипционных факторов KLF2, KLF4 и NRF2, 3-нитротирозина и 6-нитротриптофана, связанных с малондиальдегидом или метилглиоксалем белков (или иных маркеров окислительного стресса), а также ксантиноксидазы и изоформ NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5.

Потенциальные клеточные маркеры провоспалительной дисфункции эндотелия

Наиболее широкий спектр потенциальных маркеров характерен для провоспалительной дисфункции эндотелия. Первой группой подобных маркеров являются собственно пан-эндотелиальные маркеры (трансмембранные молекулы клеточной адгезии, детектируемые во всех видах ЭК) – CD31/PECAM1 и VE-кадгерин, первый из которых окрашивает все поверхности ЭК, а второй – только латеральные [48]. Экспрессия данных молекул существенно снижается при развитии ЭндоМТ, являющегося одним из молекулярных последствий провоспалительной дисфункции эндотелия [6, 48–50]. ЭндоМТ представляет собой постепенную трансдифференцировку эндотелиальных клеток в мезенхимальные, сопровождающуюся повышением экспрессии транскрипционных факторов Snail, Slug, TWIST1 и ZEB1, потерей маркеров эндотелиальных клеток (к примеру, молекул клеточной адгезии PECAM-1/CD31 и VE-кадгерина/CD144, гранул фактора фон Виллебранда в цитоплазме, транскрипционный фактор ERG) и приобретением маркеров мезенхимального фенотипа (фибробласт-ассоциированного белка, фибробласт-специфичного белка, альфа-актина гладких мышц) с кратным увеличением виментина и параллельным повышением способности к синтезу белков внеклеточного матрикса [48–50]. В то же время следует отметить, что ЭндоМТ, по сути, является скорее результатом дисфункции эндотелия, чем сопровождающим ее развитие событием; кроме того, in vitro экспрессия данных молекул при развитии провоспалительной дисфункции эндотелия не изменяется [51–54], хотя есть и противоположные данные [55]. С точки зрения определения провоспалительной дисфункции эндотелия может быть интересна экспрессия фактора фон Виллебранда, который детектируется в тель-

цах Вайбеля-Паладе в цитоплазме ЭК и теряется при ЭндоМТ, который специфичен для провоспалительной дисфункции [48–50]; таким образом, становится теоретически возможным дифференцировать провоспалительную дисфункцию эндотелия (при которой внутриклеточная экспрессия фактора фон Виллебранда будет снижаться) от протромботической (при которой она будет увеличиваться). Собственно процесс ЭндоМТ может детектироваться путем иммуногистохимического окрашивания на его специфичные транскрипционные факторы Snail, Slug, Twist1 и Zeb1 [48–50].

На более ранних стадиях развития провоспалительной дисфункции эндотелия целесообразно оценивать экспрессию основных провоспалительных транскрипционных факторов, а именно NF-κB [56], IRF1 [57], IRF3 [58], IRF5 [59], IRF7 [58], AP-1 [56], ATF1 [60], ATF2 [61], ATF3 [62], ATF4 [63], ATF6 [64], EGR-1 [65, 66], EGR-3 [67], STAT1 [68], STAT3 [69] и STAT4 [70], а также активируемой транскрипционным фактором NF-κB инфламмасомы NLRP3 [71–74]. Кроме того, снижение экспрессии указанных выше механочувствительных транскрипционных факторов KLF2 [75–78], KLF4 [41, 79–81] и NRF2 [82–84] также способствует провоспалительной активации ЭК. Результатом активации указанных сигнальных каскадов является повышение выделения ЭК индуцибельных провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, интерлейкина-8 и фактора привлечения моноцитов MCP-1/CCL2) и увеличение экспрессии индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин), связывающихся со своими мембрансвязанными лигандами на лейкоцитах (VLA-4/CD49d, Mac-1/CD11b+CD18, LFA-1/CD11a и PSGL-1/CD162) и обеспечивающих роллинг, адгезию и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [85–88]. Нарушение целостности межклеточных контактов, повышение сосудистой проницаемости и миграция моноцитов в интиму в сочетании с провоспалительным профилем молекул, выделяемых эндотелием в микроокружение, также может способствовать изменению химического состава базальной мембраны [89, 90]. В норме базальная мембрана содержит ряд изоформ ламинина (главным образом ламинин-411 и ламинин-511), коллаген IV и XVIII типа, нидогены/энтактины, перлекан, фибронектин, фактор фон Виллебранда, а также некоторое количество факторов роста, протеаз (матриксные металлопротеиназы и ADAM/ADAMTS) и их тканевых ингибиторов, обеспечивающих ее физиологическое ремоделирование [89, 90]. Основными интегринами, обеспечивающими связывание ЭК с указанными компонентами базальной мембраны, являются α1β1 и α2β1 (связывание с коллагеном IV типа), α3β1, α6β1 и α6β4 (связывание с коллагеном IV типа, ламининами, нидогенами и перлеканом), α4β1 и α5β1 (связывание с фибронектином, α9β1 (связывание с фибронектином, тромбоспондином и тенасцином), αvβ3 и αvβ5 (связывание с RGD-пептидами витронектина, фибронектина, фибриногена, нидогенов, фактора фон Виллебранда и коллагена IV типа) [89, 90]. Как правило, выраженность экспрессии интегринов в ЭК соответствует обилию соответствующих компонентов в базальной мембране [89, 90]. Изменение экспрессии указанных компонентов базальной мембраны, отражающее ее текущее действующее функциональное состояние, вероятно, способно свидетельствовать и о дисфункции эндотелия.

Таким образом, иммуногистохимический анализ провоспалительной дисфункции эндотелия может включать анализ ЭндоМТ (оценку CD31, VE-кадгерина как маркера ЭК и N-кадгерина как маркера мезенхимальных клеток, а также транскрипционных факторов ЭндоМТ Snail, Slug, Twist1 и Zeb1), провоспалительных транскрипционных факторов (NF-κB, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4), NLRP3-инфламмасомы, механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4, NRF2), индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, E-селектин), компонентов базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и основных эндотелиальных интегринов (α2β1, α3β1, α5β1, α9β1, αvβ3, αvβ5).

Потенциальные маркеры протромботической дисфункции эндотелия

Протромботическая дисфункция эндотелия в первую очередь характеризуется потерей его атромбогенных свойств [13, 91–96], среди причин которой следует выделить нарушение структуры и функции гликокаликса [11, 91, 97–99]. В норме эндотелиальный гликокаликс представляет собой желеобразную или сетчатую структуру толщиной от 0,5 до 5 мкм на апикальной стороне плазматической мембраны ЭК, состоящую из протеогликанов, гликопротеинов, гликолипидов и гликозаминогликанов и предотвращающую контакт мембраны ЭК с циркулирующей кровью, в том числе с тромбоцитами и лейкоцитами. Основными компонентами эндотелиального гликокаликса являются отрицательно заряженные гликозаминогликаны (гепарансульфат, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гиалуроновая кислота), трансмембранные (синдекан-1, синдекан-2, синдекан-4), липидсвязанные (глипикан-1) или секретируемые (мимекан и перлекан) протеогликаны, при этом состав эндотелиального гликокаликса существенно варьирует в зависимости от интенсивности кровотока и, соответственно, от типа сосуда [11, 91, 97–99]. Методы визуализации эндотелиального гликокаликса включают электрон-

ную микроскопию, атомно-силовую микроскопию и иммуногистохимическое или иммунофлюоресцентное окрашивание агглютинином-1 Ulex Europaeus (UEA-1) за счет его связывания с фукозилированными гликанами гликокаликса [99]. Помимо отталкивания тромбоцитов за счет отрицательного заряда, за счет большого количества гепарансульфата эндотелиальный гликокаликс также связывает и активирует антитромбин III, который является ингибитором ряда тромботических факторов (тромбина, факторов IXa, Xa, XIa и XIIa) [11, 100–102]. Повреждения эндотелиального гликокаликса являются характерными для COVID-19, инициируются связыванием положительно заряженной S1-субъединицы Spike-белка SARS-CoV-2 с отрицательно заряженными протеогликанами гликокаликса и мембрансвязанным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) и обусловлены повышенным синтезом ЭК соответствующих ферментов (гепараназы, гиалуронидаз и нейраминидазы) за счет активации сигнального пути TGF-β [91, 93].

Кроме того, ЭК экспрессируют ингибитор тканевого фактора (фактора III или тромбопластина) – сериновую протеазу, ограничивающую связанную с данным тромботическим фактором коагуляцию [11, 102]. Также ЭК характеризуются конститутивной экспрессией тромбомодулина – мембрансвязанного белка, связывающего циркулирующий тромбин и повышающего его аффинность к антикоагулянтному белку С [11, 102]. В совокупности активированные белки С и S ингибируют факторы коагуляции Va и VIIIa [11, 102]. Наконец, эктонуклеазы на мембране ЭК (CD39 и CD73) преобразовывают АТФ и АДФ в аденозин, ингибирующий коагуляционную активность тромбоцитов за счет повышения в них содержания цАМФ, по аналогии с выделяемыми ЭК в системный кровоток монооксидом азота и простациклином [11, 102, 103]. В отношении гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда стоит отметить, что их формирование при физиологическим состоянии эндотелия в значительной степени ограничивается протеазой ADAMTS13 [13]. При поражении ЭК SARS-CoV-2 было показано увеличение экспрессии фактора коагуляции V, тромбина и фибриногена вместе со снижением синтеза ингибитора тканевого фактора [91, 104]. Повышение экспрессии тромбомодулина и NO в сочетании со снижением экспрессии ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) ЭК также контролируется атеропротективными механочувствительными транскрипционными факторами (KLF2, KLF4 и NRF2) [39, 81, 105, 106].

Исходя из вышеуказанного, иммуногистохимический анализ протромботической дисфункции эндотелия может основываться на оценке экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (при помощи иммунофлюоресцентного окрашивания UEA-1, связывающегося с фукозилированными гликанами, или стандартного иммуногистохимического окрашивания на синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1), а также на оценке экспрессии его антитромботических (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73) или протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда). Следует отметить, что «золотым стандартом» для оценки состояния эндотелиального гликокаликса является электронная микроскопия.

Верификация иммуногистохимических маркеров дисфункции эндотелия

Несмотря на достаточно высокую чувствительность и специфичность иммуногистохимического окрашивания, выявляемые таким образом маркеры тем не менее нуждаются в подтверждении независимым методом. Наиболее высоким потенциалом в отношении патоморфологической диагностики обладает электронная микроскопия, поскольку ее разрешение позволяет одновременно определять геометрию самой эндотелиальной клетки и ее ядра, степень прикрепления клетки к базальной мембране, целостность плазматической и базальной мембраны, наличие или отсутствие патологической вакуолизации, определять контрастность между ядром и цитоплазмой, визуализировать органеллы и исследовать межклеточные контакты. По этой причине для верификации дифференциально экспрессируемых между нормальными и дисфункциональными эндотелиальными клетками маркеров и для сопоставления иммуногистохимических и ультраструктурных признаков дисфункции эндотелия целесообразно использовать электронно-микроскопический анализ прилежащих сосудистых сегментов. Для подобной электронно-микроскопической валидации может быть использовано окрашивание цельных сегментов тканей тяжелыми металлами с их последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой и полировкой эпоксидных блоков и визуализацией при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах (так называемый метод EM-BSEM) [107–110].

Данная технология позволяет проводить анализ цельных тканей независимо от наличия или отсутствия минеральных или металлических включений, осуществлять фенотипирование всех составляющих органы и ткани клеточных популяций и оценивать состояние внеклеточного матрикса, в том числе отдельных его компонентов (к примеру, базальной мембраны, эластических волокон мышечной оболочки артерий и коллагеновых волокон адвентиции). Наибольшую эффективность технология EM-BSEM имеет для визуализации полых органов с диаметром стенки до 400 мкм (в том числе сосудов лаборатор-

ных животных), поскольку относительно малая толщина сосудистой стенки позволяет применять весь комплекс контрастирующих химических веществ: тетраоксид осмия в сочетании с ферроцианидом калия, тиокарбогидразид, повторно тетраоксид осмия, фосфорновольфрамовую кислоту и соли лантаноидов в сочетании с уранилацетатом и цитратом свинца (последний применяется уже после заключения цельного сегмента ткани в эпоксидную смолу). Основными преимуществами метода EM-BSEM являются: 1) возможность проводить электронно-микроскопическое исследование клеточных популяций и внеклеточного матрикса в достаточно высоком для патоморфологии разрешении (с увеличением до 30 000 крат) и без потери анализируемого биоматериала (то есть по всей площади забранной изначально ткани); 2) возможность получения стандартизированных изображений высокого разрешения для разработки инструментов искусственного интеллекта (к примеру, нейронных сетей) с целью автоматизации патоморфологического анализа; 3) послойное шлифование эпоксидных блоков позволяет осуществлять последовательную съемку препаратов тканей на различной глубине с дальнейшей виртуальной реконструкцией трехмерной структуры ткани (что особенно применимо при анализе лизиса базальной мембраны и эластических волокон мышечной оболочки артерий, сопровождающей старение человека и животных).

Другим важным аспектом верификации маркеров дисфункции эндотелия является сравнение маркеров макрососудистого эндотелия (к примеру, покрывающего интиму аортального эндотелия) и микрососудистого эндотелия (на примере эндотелия vasa vasorum в адвентиции аорты и периаортальной жировой ткани). Несмотря на то, что маркеры дисфункции эндотелия в макрососудистых и микрососудистых эндотелиальных клетках могут до некоторой степени отличаться вследствие молекулярной гетерогенности эндотелия, подобное сопоставление позволяет исключить феномен «краевого эффекта», когда эндотелий сосудистых срезов приобретает ложноположительное окрашивание за счет неспецифической адгезии антител к краю интимы.

Заключение

Подводя итог анализу потенциальных клеточных маркеров дисфункции эндотелия, представляется конструктивным выделить следующие тезисы:

1. Вследствие многообразия пусковых факторов, молекулярных последствий и патологических признаков дисфункции эндотелия ее можно классифицировать на:

• вазоспастическую (которая в первую очередь сопровождается патологической вазоконстрикцией вследствие снижения количества, активности и/или биодоступности выделяемых вазодилататоров, в особенности NO)

• провоспалительную (при которой преимущественно повышается количество выделяемых провоспалительных цитокинов, увеличивается экспрессия молекул клеточной адгезии, при прогрессировании – развивается ЭндоМТ, нарушается целостность межклеточных контактов и повышается сосудистая проницаемость)

• протромботическую (при которой преобладающим звеном патогенеза является потеря или критическое снижение атромбогенных свойств эндотелиального гликокаликса и белков клеточной мембраны)

2. Каждый из указанных видов дисфункции эндотелия обладает определенным набором вероятных клеточных маркеров, один или несколько из которых могут специфично отражать ее развитие, при этом данные маркеры могут пересекаться между различными видами дисфункции. К примеру, выделяемые эндотелиальными клетками NO и простациклин (простагландин I2) также играют достаточно важную роль в противодействии тромбообразования (не ограничиваясь исключительно вазодилатирующим эффектом). В сравнении с циркулирующими маркерами дисфункции эндотелия клеточные маркеры обладают большей специфичностью и могут быть напрямую верифицированы при помощи электронно-микроскопического анализа прилежащих сосудистых сегментов. Скрининговое исследование клеточных маркеров дисфункции эндотелия целесообразно осуществлять посредством иммуногистохимического окрашивания с последующим ассоциативным и корреляционным анализом наиболее специфичных маркеров и ультраструктурных изменений, наблюдаемых при электронной микроскопии. Объективность электронно-микроскопического анализа при этом гарантируется за счет использования метода EM-BSEM, позволяющего проводить визуализацию цельных сосудистых сегментов. При иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследовании необходимо сопоставлять выраженность белковой экспрессии и ультраструктурные изменения макрососудистого (интимального) и микрососудистого эндотелия (формирующего vasa vasorum адвентиции) во избежание «краевого эффекта», наблюдаемого при иммуногистохимическом окрашивании.

3. В качестве вероятных иммуногистохимических маркеров вазоспастической дисфункции эндотелия представляется важным рассмотреть:

• снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и изменение экспрессии ее фосфорилированных форм (серин-113/117, треонин-495, серин-632, серин-1176/1177);

• снижение экспрессии атеропротективных механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2);

• повышение экспрессии маркеров нитрозативного стресса (3-нитротирозин и 6-нитротриптофан) и окислительного стресса (связанные с малондиальдегидом или метилглиоксалем белки, ксантиноксидаза и изоформы NADPH-оксидазы NOX1, NOX2, NOX4 и NOX5).

4. Возможными иммуногистохимическими маркерами провоспалительной дисфункции эндотелия являются:

• повышение экспрессии N-кадгерина (маркера мезенхимальных клеток) в сочетании с потерей эндотелиальных маркеров (CD31 и VE-кадгерина);

• повышение экспрессии транскрипционных факторов ЭндоМТ (Snail, Slug, Twist1 и Zeb1);

• повышение экспрессии провоспалительных транскрипционных факторов (NF-κB, IRF1, IRF3, IRF5, IRF7, AP-1, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ATF6, EGR-1, EGR-3, STAT1, STAT3 и STAT4);

• повышение экспрессии белка NLRP3 как маркера формирования инфламмасом;

• снижение экспрессии атеропротективных механочувствительных транскрипционных факторов (KLF2, KLF4 и NRF2);

• повышение экспрессии индуцибельных молекул клеточной адгезии (VCAM1, ICAM1, E-селектин);

• изменение экспрессии компонентов базальной мембраны (ламинин, коллаген IV типа, нидоген-1, нидоген-2, перлекан, фибронектин) и эндотелиальные интегрины (α2β1, α3β1, α5β1, α9β1, αvβ3, αvβ5).

5. Иммуногистохимические маркеры протромботической дисфункции эндотелия могут включать в себя:

• снижение экспрессии компонентов эндотелиального гликокаликса (фукозилированные гликаны, синдекан-1, гепарансульфат, хондроитинсульфат, гиалуроновую кислоту, перлекан и глипикан-1);

• снижение экспрессии антитромботических белков (антитромбин III, ингибитор тканевого фактора, тромбомодулин, CD39, CD73);

• повышение экспрессии протромботических белков (гепараназа, гиалуронидаза, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор фон Виллебранда).

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Кондратьев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Д. Степанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-75-10057 «Идентификация клеточных маркеров дисфункции эндотелия», https://rscf.ru/project/24-75-10057/.

Funding

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 24-75-10057 “Cellular markers of endothelial dysfunction” (Leo Bogdanov), https://rscf.ru/project/24-75-10057/.

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Кошелев Владислав Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины

Author Information Form

Bogdanov Leo A., PhD, Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Koshelev Vladislav A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6840-1116

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Лазебная Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Кондратьев Егор Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4326-7640

Степанов Александр Денисович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Кутихин Антон Геннадьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

"Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Lazebnaya Anastasia I., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1867-6354

Kondratiev Egor A., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4326-7640

Stepanov Alexander D., Junior Researcher, Laboratory for Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-7947-5917

Kutikhin Anton G., PhD, Head of the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta

and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

2. Ricard N., Bailly S., Guignabert C., Simons M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. Nat Rev Cardiol. 2021;18(8):565-580. doi: 10.1038/s41569-021-00517-4.

3. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

4. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? Basic Res Cardiol. 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.

5. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

6. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

7. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.

8. Gu S.X., Tyagi T., Jain K., Gu V.W., Lee S.H., Hwa J.M., Kwan J.M., Krause D.S., Lee A.I., Halene S., Martin K.A., Chun H.J., Hwa J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

9. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc Res. 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.

10. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):52-63. doi: 10.1038/s41569-019-0239-5.

11. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

12. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

13. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

14. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

15. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

16. Weatherald J., Boucly A., Peters A., Montani D., Prasad K., Psotka M.A., Zannad F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V., Simonneau G., Humbert M.; Evolving Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension and Redesigning Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum. The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. Lancet. 2022;400(10366):1884-1898. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01601-4.

17. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

18. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.

19. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.

20. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

21. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.

22. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

23. Охота С.Д., Козлов С.Г., Автаева Ю.Н., Мельников И.С., Габбасов З.А. Фактор фон Виллебранда и сердечно-сосудистая патология. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 4 (49):10-24. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002.

24. Авдонин П.П., Цветаева Н.В., Гончаров Н.В., Рыбакова Е.Ю., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Авдонин П.В. Фактор Виллебранда в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2021; 38(4): 237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034.

25. Авдонин П.П., Труфанов С.К., Цитрина А.А., Рыбакова Е.Ю., Гончаров Н.В., Авдонин П.В. Использование конъюгированного с флуоресцентной меткой аптамера ARC1779 для оценки влияния H2O2 на экзоцитоз фактора Виллебранда. Биохимия. 2021. Т. 86. № 2. С. 147-157. doi: 10.31857/S0320972521020019.

26. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

27. Feenstra L., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Buikema H., Zeper L.W., Bourgonje A.R., Krenning G., Hillebrands J.L. Calciprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(3):443-455. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318420.

28. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

29. Chen C.A., Druhan L.J., Varadharaj S., Chen Y.R., Zweier J.L. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase regulates superoxide generation from the enzyme. J Biol Chem. 2008;283(40):27038-47. doi: 10.1074/jbc.M802269200.

30. Watts V.L., Motley E.D. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation. Exp Biol Med (Maywood). 2009;234(2):132-9. doi: 10.3181/0807-RM-233.

31. Lee C.H., Wei Y.W., Huang Y.T., Lin Y.T., Lee Y.C., Lee K.H., Lu P.J. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. J Cell Biochem. 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

32. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T., Stapleton D., Katsis F., Power D.A., Sim A.T., Kemp B.E. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

33. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

34. Iring A., Jin Y.J., Albarrán-Juárez J., Siragusa M., Wang S., Dancs P.T., Nakayama A., Tonack S., Chen M., Künne C., Sokol A.M., Günther S., Martínez A., Fleming I., Wettschureck N., Graumann J., Weinstein L.S., Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. J Clin Invest. 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

35. Kennard S., Ruan L., Buffett R.J., Fulton D., Venema R.C. TNFα reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. Vascul Pharmacol. 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

36. Li C., Ruan L., Sood S.G., Papapetropoulos A., Fulton D., Venema R.C. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. Vascul Pharmacol. 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

37. Coon B.G., Timalsina S., Astone M., Zhuang Z.W., Fang J., Han J., Themen J., Chung M., Yang-Klingler Y.J., Jain M., Hirschi K.K., Yamamato A., Trudeau L.E., Santoro M., Schwartz M.A. A mitochondrial contribution to anti-inflammatory shear stress signaling in vascular endothelial cells. J Cell Biol. 2022;221(7):e202109144. doi: 10.1083/jcb.202109144.

38. Wu W., Geng P., Zhu J., Li J., Zhang L., Chen W., Zhang D., Lu Y., Xu X. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation. Chem Biol Interact. 2019;305:105-111. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.010.

39. Lin Z., Kumar A., SenBanerjee S., Staniszewski K., Parmar K., Vaughan D.E., Gimbrone M.A. Jr., Balasubramanian V., García-Cardeña G., Jain M.K. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. Circ Res. 2005;96(5):e48-57. doi: 10.1161/01.RES.0000159707.05637.a1.

40. Chiplunkar A.R., Curtis B.C., Eades G.L., Kane M.S., Fox S.J., Haar J.L., Lloyd J.A. The Krüppel-like factor 2 and Krüppel-like factor 4 genes interact to maintain endothelial integrity in mouse embryonic vasculogenesis. BMC Dev Biol. 2013;13:40. doi: 10.1186/1471-213X-13-40.

41. Shen B., Smith R.S. Jr., Hsu YT., Chao L., Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. J Biol Chem. 2009;284(51):35471-8. doi: 10.1074/jbc.M109.046813.

42. Ramprasath T., Vasudevan V., Sasikumar S., Puhari S.S., Saso L., Selvam G.S. Regression of oxidative stress by targeting eNOS and Nrf2/ARE signaling: a guided drug target for cardiovascular diseases. Curr Top Med Chem. 2015;15(9):857-71. doi: 10.2174/1568026615666150220114417.

43. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res. 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

44. Drummond G.R., Sobey C.G. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? Trends Endocrinol Metab. 2014;25(9):452-63. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.012.

45. Zhang Y., Murugesan P., Huang K., Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. Nat Rev Cardiol. 2020;17(3):170-194. doi: 10.1038/s41569-019-0260-8.

46. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. Circ Res. 2012;110(10):1364-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243972.

47. Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(6):453-71. doi: 10.1038/nrd3403.

48. Шишкова Д.К., Синицкая А.В., Синицкий М.Ю., Матвеева В.Г., Великанова Е.А., Маркова В.Е., Кутихин А.Г. Случай спонтанного эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре первичных эндотелиальных клеток пупочной вены человека. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022. Т. 11. № 3. С. 97-114. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114.

49. Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. Nat Rev Cardiol. 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.

50. Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.

51. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

52. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

53. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

54. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

55. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

56. Smale S.T., Natoli G. Transcriptional control of inflammatory responses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(11):a016261. doi: 10.1101/cshperspect.a016261.

57. Peng K., Fan X, Li Q., Wang Y., Chen X., Xiao P., Passerini A.G., Simon S.I., Sun C. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium. J Mol Cell Cardiol. 2020;140:30-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.02.006.

58. Simons K.H., de Vries M.R., de Jong R.C.M., Peters H.A.B., Jukema J.W., Quax P.H.A. IRF3 and IRF7 mediate neovascularization via inflammatory cytokines. J Cell Mol Med. 2019;23(6):3888-3896. doi: 10.1111/jcmm.14247.

59. Cai H., Yao Z., Li W. IRF-5 accelerates leukocyte adhesion to endothelial cells in ischemia-reperfusion injury through regulating the transcription of VCAM-1. Biochem Biophys Res Commun. 2017;492(2):192-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.044.

60. Stafim da Cunha R., Gregório P.C., Maciel R.A.P., Favretto G., Franco C.R.C., Gonçalves J.P., de Azevedo M.L.V., Pecoits-Filho R., Stinghen A.E.M. Uremic toxins activate CREB/ATF1 in endothelial cells related to chronic kidney disease. Biochem Pharmacol. 2022;198:114984. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114984.

61. Niwano K., Arai M., Koitabashi N., Hara S., Watanabe A., Sekiguchi K., Tanaka T., Iso T., Kurabayashi M. Competitive binding of CREB and ATF2 to cAMP/ATF responsive element regulates eNOS gene expression in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(5):1036-42. doi: 10.1161/01.ATV.0000215179.76144.39.

62. Aung H.H., Lame M.W., Gohil K., An C.I., Wilson D.W., Rutledge J.C. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(9):2088-96. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301375.

63. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., Truong A., Baruch-Oren T., Berliner J.A., Kirchgessner T.G., Lusis A.J. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(11):2490-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1.

64. Zhou AX, Tabas I. The UPR in atherosclerosis. Semin Immunopathol. 2013;35(3):321-32. doi: 10.1007/s00281-013-0372-x.

65. Onat D., Jelic S., Schmidt A.M., Pile-Spellman J., Homma S., Padeletti M., Jin Z., Le Jemtel T.H., Colombo P.C., Feng L. Vascular endothelial sampling and analysis of gene transcripts: a new quantitative approach to monitor vascular inflammation. J Appl Physiol (1985). 2007;103(5):1873-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00367.2007.

66. Yan S.F., Fujita T., Lu J., Okada K., Shan Zou Y., Mackman N., Pinsky D.J., Stern D.M. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. Nat Med. 2000;6(12):1355-61. doi: 10.1038/82168.

67. Suehiro J., Hamakubo T., Kodama T., Aird W.C., Minami T. Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. Blood. 2010;115(12):2520-32. doi: 10.1182/blood-2009-07-233478.

68. Wincewicz A., Sulkowska M., Rutkowski R., Sulkowski S., Musiatowicz B., Hirnle T., Famulski W., Koda M., Sokol

G., Szarejko P. STAT1 and STAT3 as intracellular regulators of vascular remodeling. Eur J Intern Med. 2007;18(4):267-71. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.007.

69. Yang X.P., Irani K., Mattagajasingh S., Dipaula A., Khanday F., Ozaki M., Fox-Talbot K., Baldwin W.M. 3rd, Becker L.C. Signal transducer and activator of transcription 3alpha and specificity protein 1 interact to upregulate intercellular adhesion molecule-1 in ischemic-reperfused myocardium and vascular endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(7):1395-400. doi: 10.1161/01.ATV.0000168428.96177.24.

70. Meng Z.Z., Liu W., Xia Y., Yin H.M., Zhang C.Y., Su D., Yan L.F., Gu A.H., Zhou Y. The pro-inflammatory signalling regulator Stat4 promotes vasculogenesis of great vessels derived from endothelial precursors. Nat Commun. 2017;8:14640. doi: 10.1038/ncomms14640.

71. Guzik T.J., Nosalski R., Maffia P., Drummond G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. Nat Rev Cardiol. 2024 Jan 3. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1. Online ahead of print.

72. Vande Walle L., Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov. 2024;23(1):43-66. doi: 10.1038/s41573-023-00822-2.

73. Toldo S., Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. Nat Rev Cardiol. 2023 Nov 3. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.

74. Potere N., Garrad E., Kanthi Y., Di Nisio M., Kaplanski G., Bonaventura A., Connors J.M., De Caterina R., Abbate A. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. Cardiovasc Res. 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084.

75. SenBanerjee S., Lin Z., Atkins G.B., Greif D.M., Rao R.M., Kumar A., Feinberg M.W., Chen Z., Simon D.I., Luscinskas F.W., Michel T.M., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G., Jain M.K. KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. J Exp Med. 2004;199(10):1305-15. doi: 10.1084/jem.20031132.

76. Bhattacharya R., Senbanerjee S., Lin Z., Mir S., Hamik A., Wang P., Mukherjee P., Mukhopadhyay D., Jain M.K. Inhibition of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by the Kruppel-like factor KLF2. J Biol Chem. 2005;280(32):28848-51. doi: 10.1074/jbc.C500200200.

77. Parmar K.M., Larman H.B., Dai G., Zhang Y., Wang E.T., Moorthy S.N., Kratz J.R., Lin Z., Jain M.K., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. J Clin Invest. 2006;116(1):49-58. doi: 10.1172/JCI24787.

78. Dekker R.J., Boon R.A., Rondaij M.G., Kragt A., Volger O.L., Elderkamp Y.W., Meijers J.C., Voorberg J., Pannekoek H., Horrevoets A.J. KLF2 provokes a gene expression pattern that establishes functional quiescent differentiation of the endothelium. Blood. 2006;107(11):4354-63. doi: 10.1182/blood-2005-08-3465.

79. Hartmann P., Zhou Z., Natarelli L., Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Zhu M., Grommes J., Steffens S., Weber C., Schober A. Endothelial Dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4. Nat Commun. 2016;7:10521. doi: 10.1038/ncomms10521.

80. Yoshida T., Yamashita M., Horimai C., Hayashi M. Deletion of Krüppel-like factor 4 in endothelial and hematopoietic cells enhances neointimal formation following vascular injury. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000622. doi: 10.1161/JAHA.113.000622.

81. Hamik A., Lin Z., Kumar A., Balcells M., Sinha S., Katz J., Feinberg M.W., Gerzsten R.E., Edelman E.R., Jain M.K. Kruppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. J Biol Chem. 2007;282(18):13769-79. doi: 10.1074/jbc.M700078200.

82. Zakkar M., Van der Heiden K., Luong le A., Chaudhury H., Cuhlmann S., Hamdulay S.S., Krams R., Edirisinghe I., Rahman I., Carlsen H., Haskard D.O., Mason J.C., Evans P.C. Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(11):1851-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193375.

83. Chen X.L., Dodd G., Thomas S., Zhang X., Wasserman M.A., Rovin B.H., Kunsch C. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(5):H1862-70. doi: 10.1152/ajpheart.00651.2005.

84. Chen X.L., Varner S.E., Rao A.S., Grey J.Y., Thomas S., Cook C.K., Wasserman M.A., Medford R.M., Jaiswal A.K., Kunsch C. Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. J Biol Chem. 2003;278(2):703-11. doi: 10.1074/jbc.M203161200.

85. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. Nat Rev Immunol. 2015;15(11):692-704. doi: 10.1038/nri3908.

86. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. Immunity. 2014;41(5):694-707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.

87. Pickett J.R., Wu Y., Zacchi L.F., Ta H.T. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. Cardiovasc Res. 2023;119(13):2278-2293. doi: 10.1093/cvr/cvad130.

88. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. Clin Chim Acta. 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487.

89. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

90. Aman J., Margadant C. Integrin-Dependent Cell-Matrix Adhesion in Endothelial Health and Disease. Circ Res. 2023;132(3):355-378. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322332.

91. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. Trends Microbiol. 2024;32(1):53-67. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.004.

92. Colunga Biancatelli R.M.L., Solopov P.A., Sharlow E.R., Lazo J.S., Marik P.E., Catravas J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;321(2):L477-L484. doi: 10.1152/ajplung.00223.2021.

93. Biering S.B., Gomes de Sousa F.T., Tjang L.V., Pahmeier F., Zhu C., Ruan R., Blanc S.F., Patel T.S., Worthington C.M., Glasner D.R., Castillo-Rojas B., Servellita V., Lo N.T.N., Wong M.P., Warnes C.M., Sandoval D.R., Clausen T.M., Santos Y.A., Fox D.M., Ortega V., Näär A.M., Baric R.S., Stanley S.A., Aguilar H.C., Esko J.D., Chiu C.Y., Pak J.E., Beatty P.R., Harris E. SARS-CoV-2 Spike triggers barrier dysfunction and vascular leak via integrins and TGF-β signaling. Nat Commun. 2022;13(1):7630. doi: 10.1038/s41467-022-34910-5.

94. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.J., Liechty B., Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. Ann Diagn Pathol. 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682.

95. Perico L., Morigi M., Pezzotta A., Locatelli M., Imberti B., Corna D., Cerullo D., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thrombo-inflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. Sci Rep. 2023;13(1):11392. doi: 10.1038/s41598-023-38382-5.

96. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin α5β1 and NF-κB signaling. J Biol Chem. 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

97. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L., Bellien J., Burtey S., Frimat M., Jarrot P.A., Kaplanski G., Le Quintrec M., Pernin V., Rigothier C., Sallée M., Fremeaux-Bacchi V., Guerrot D., Roumenina L.T. Endothelium structure and function in kidney health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

98. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(7):1427-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.

99. Drost C.C., Unger A., Linke W.A., Vink H., Kümpers P. The dynamics of the endothelial glycocalyx: a rare snapshot by electron microscopy. Angiogenesis. 2023;26(4):487-491. doi: 10.1007/s10456-023-09880-x.

100. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. Nat Rev Cardiol. 2012;9(8):439-53. doi: 10.1038/nrcardio.2012.64.

101. Hong J.K, Waterhouse A. Bioinspired Approaches to Engineer Antithrombogenic Medical Devices for Vascular Intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):797-812. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318238.

102. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.

103. Johnston-Cox H.A., Ravid K. Adenosine and blood platelets. Purinergic Signal. 2011;7(3):357-65. doi: 10.1007/s11302-011-9220-4.

104. Bhargavan B., Kanmogne G.D. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Inhibits TFPI and Induces Thrombogenic Factors in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for COVID-19 Coagulopathy Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10436. doi: 10.3390/ijms231810436.

105. Zhou G., Hamik A., Nayak L., Tian H., Shi H., Lu Y., Sharma N., Liao X., Hale A., Boerboom L., Feaver R.E., Gao H., Desai A., Schmaier A., Gerson S.L., Wang Y., Atkins G.B., Blackman B.R., Simon D.I., Jain M.K. Endothelial Kruppel-like factor 4 protects against atherothrombosis in mice. J Clin Invest. 2012;122(12):4727-31. doi: 10.1172/JCI66056.

106. Boon R.A., Horrevoets A.J. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. Hamostaseologie. 2009;29(1):39-40, 41-3.

107. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A..G. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. Front Cardiovasc Med. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

108. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(1):6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14.

109. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Оценка сосудов малого диаметра при нормальной микроанатомии и патологической неоваскуляризации с использованием сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;169(4):514-520.

110. Мухамадияров Р. А., Клышников К. Ю., Кошелев В. А., Кутихин А. Г. Возможности электронно-микроскопической диагностики кальцификации, патологической неоваскуляризации и эластолиза в сочетании с фенотипированием клеточных популяций в крупных артериях. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909.

REFERENCES

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

2. Ricard N., Bailly S., Guignabert C., Simons M. The quiescent endothelium: signalling pathways regulating organ-specific endothelial normalcy. Nat Rev Cardiol. 2021;18(8):565-580. doi: 10.1038/s41569-021-00517-4.

3. Gao Y., Galis Z.S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):179-185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346.

4. Tombor L.S., Dimmeler S. Why is endothelial resilience key to maintain cardiac health? Basic Res Cardiol. 2022;117(1):35. doi: 10.1007/s00395-022-00941-8.

5. Bloom S.I., Islam M.T., Lesniewski L.A., Donato A.J. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):38-51. doi: 10.1038/s41569-022-00739-0.

6. Tamargo I.A., Baek K.I., Kim Y., Park C., Jo H. Flow-induced reprogramming of endothelial cells in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2023;20(11):738-753. doi: 10.1038/s41569-023-00883-1.

7. Violi F., Cammisotto V., Bartimoccia S., Pignatelli P., Carnevale R., Nocella C. Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2023;20(1):24-37. doi: 10.1038/s41569-022-00737-2.

8. Gu S.X., Tyagi T., Jain K., Gu V.W., Lee S.H., Hwa J.M., Kwan J.M., Krause D.S., Lee A.I., Halene S., Martin K.A., Chun H.J., Hwa J. Thrombocytopathy and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):194-209. doi: 10.1038/s41569-020-00469-1.

9. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z., Neil D., Hoefer I.E., Fragiadaki M., Waltenberger J., Weber C., Bochaton-Piallat M.L., Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. Cardiovasc Res. 2020;116(14):2177-2184. doi: 10.1093/cvr/cvaa230.

10. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):52-63. doi: 10.1038/s41569-019-0239-5.

11. Baaten C.C.F.M.J., Vondenhoff S., Noels H. Endothelial Cell Dysfunction and Increased Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Kidney Disease. Circ Res. 2023;132(8):970-992. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.321752.

12. Segers V.F.M., Bringmans T., De Keulenaer G.W. Endothelial dysfunction at the cellular level in three dimensions: severity, acuteness, and distribution. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2023;325(2):H398-H413. doi: 10.1152/ajpheart.00256.2023.

13. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassell B.W., Dentali F., Montecucco F., Massberg S., Levi M., Abbate A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021;21(5):319-329. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.

14. Trimm E., Red-Horse K. Vascular endothelial cell development and diversity. Nat Rev Cardiol. 2023;20(3):197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.

15. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

16. Weatherald J., Boucly A., Peters A., Montani D., Prasad K., Psotka M.A., Zannad F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V., Simonneau G., Humbert M.; Evolving Landscape of Pulmonary Arterial Hypertension and Redesigning Pulmonary Arterial Hypertension Clinical Trials Task Force of the 18th Global CardioVascular Clinical Trialists Forum. The evolving landscape of pulmonary arterial hypertension clinical trials. Lancet. 2022;400(10366):1884-1898. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01601-4.

17. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B., Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. Nat Rev Cardiol. 2018;15(9):555-565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z.

18. Donato A.J., Machin D.R., Lesniewski L.A. Mechanisms of Dysfunction in the Aging Vasculature and Role in Age-Related Disease. Circ Res. 2018;123(7):825-848. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312563.

19. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. Atherosclerosis. 2016;248:97-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.

20. Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Endothelial Cell

Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016;118(4):620-36. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.

21. Jensen H.A., Mehta J.L. Endothelial cell dysfunction as a novel therapeutic target in atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(9):1021-33. doi: 10.1080/14779072.2016.1207527.

22. Kozlov S., Okhota S., Avtaeva Y., Melnikov I., Matroze E., Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022;9:1038030. doi: 10.3389/fcvm.2022.1038030.

23. Okhota S. D., Kozlov S. G., Avtaeva Y. N., Melnikov I. S., Gabbasov Z. A.. Von Willebrand Factor and Cardiovascular Pathology. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2022; 4 (49):10-24. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0002. (In Russian)

24. Avdonin P. P., Tsvetaeva N. V., Goncharov N. V., Rybakova E. Yu.,Trufanov S. K., Tsitrina A. A., Avdonin P. V. Von Willebrand Factor in Health and Disease. Biological membranes. 2021; 38(4): 237-256. doi: 10.31857/S0233475521040034. (In Russian)

25. Avdonin P.P., Trufanov S.K., Rybakova E.Y., Tsitrina A.A., Goncharov N.V., Avdonin P.V. The Use of Fluorescently Labeled ARC1779 Aptamer for Assessing the Effect of H2O2 on von Willebrand Factor Exocytosis. Biochemistry (Mosc). 2021;86(2):123-131. doi: 10.1134/S0006297921020012. (In Russian)

26. Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Velikanova E.A., Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Markova V.E. Endothelial Dysfunction in the Context of Blood-Brain Barrier Modeling. J Evol Biochem Physiol. 2022;58(3):781-806. doi: 10.1134/S0022093022030139.

27. Feenstra L., Kutikhin A.G., Shishkova D.K., Buikema H., Zeper L.W., Bourgonje A.R., Krenning G., Hillebrands J.L. Calciprotein Particles Induce Endothelial Dysfunction by Impairing Endothelial Nitric Oxide Metabolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(3):443-455. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318420.

28. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

29. Chen C.A., Druhan L.J., Varadharaj S., Chen Y.R., Zweier J.L. Phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase regulates superoxide generation from the enzyme. J Biol Chem. 2008;283(40):27038-47. doi: 10.1074/jbc.M802269200.

30. Watts V.L., Motley E.D. Role of protease-activated receptor-1 in endothelial nitric oxide synthase-Thr495 phosphorylation. Exp Biol Med (Maywood). 2009;234(2):132-9. doi: 10.3181/0807-RM-233.

31. Lee C.H., Wei Y.W., Huang Y.T., Lin Y.T., Lee Y.C., Lee K.H., Lu P.J. CDK5 phosphorylates eNOS at Ser-113 and regulates NO production. J Cell Biochem. 2010;110(1):112-7. doi: 10.1002/jcb.22515.

32. Michell B.J., Chen Z.P., Tiganis T., Stapleton D., Katsis F., Power D.A., Sim A.T., Kemp B.E. Coordinated control of endothelial nitric-oxide synthase phosphorylation by protein kinase C and the cAMP-dependent protein kinase. J Biol Chem. 2001;276(21):17625-8. doi: 10.1074/jbc.C100122200.

33. Fleming I., Fisslthaler B., Dimmeler S., Kemp B.E., Busse R. Phosphorylation of Thr(495) regulates Ca(2+)/calmodulin-dependent endothelial nitric oxide synthase activity. Circ Res. 2001;88(11):E68-75. doi: 10.1161/hh1101.092677.

34. Iring A., Jin Y.J., Albarrán-Juárez J., Siragusa M., Wang S., Dancs P.T., Nakayama A., Tonack S., Chen M., Künne C., Sokol A.M., Günther S., Martínez A., Fleming I., Wettschureck N., Graumann J., Weinstein L.S., Offermanns S. Shear stress-induced endothelial adrenomedullin signaling regulates vascular tone and blood pressure. J Clin Invest. 2019;129(7):2775-2791. doi: 10.1172/JCI123825.

35. Kennard S., Ruan L., Buffett R.J., Fulton D., Venema R.C. TNFα reduces eNOS activity in endothelial cells through serine 116 phosphorylation and Pin1 binding: Confirmation of a direct, inhibitory interaction of Pin1 with eNOS. Vascul Pharmacol. 2016;81:61-8. doi: 10.1016/j.vph.2016.04.003.

36. Li C., Ruan L., Sood S.G., Papapetropoulos A., Fulton D., Venema R.C. Role of eNOS phosphorylation at Ser-116 in regulation of eNOS activity in endothelial cells. Vascul Pharmacol. 2007;47(5-6):257-64. doi: 10.1016/j.vph.2007.07.001.

37. Coon B.G., Timalsina S., Astone M., Zhuang Z.W., Fang J., Han J., Themen J., Chung M., Yang-Klingler Y.J., Jain M., Hirschi K.K., Yamamato A., Trudeau L.E., Santoro M., Schwartz M.A. A mitochondrial contribution to anti-inflammatory shear stress signaling in vascular endothelial cells. J Cell Biol. 2022;221(7):e202109144. doi: 10.1083/jcb.202109144.

38. Wu W., Geng P., Zhu J., Li J., Zhang L., Chen W., Zhang D., Lu Y., Xu X. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation. Chem Biol Interact. 2019;305:105-111. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.010.

39. Lin Z., Kumar A., SenBanerjee S., Staniszewski K., Parmar K., Vaughan D.E., Gimbrone M.A. Jr., Balasubramanian V., García-Cardeña G., Jain M.K. Kruppel-like factor 2 (KLF2) regulates endothelial thrombotic function. Circ Res. 2005;96(5):e48-57. doi: 10.1161/01.RES.0000159707.05637.a1.

40. Chiplunkar A.R., Curtis B.C., Eades G.L., Kane M.S., Fox S.J., Haar J.L., Lloyd J.A. The Krüppel-like factor 2 and Krüppel-like factor 4 genes interact to maintain endothelial integrity in mouse embryonic vasculogenesis. BMC Dev Biol. 2013;13:40. doi: 10.1186/1471-213X-13-40.

41. Shen B., Smith R.S. Jr., Hsu YT., Chao L., Chao J. Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression. J Biol Chem. 2009;284(51):35471-8. doi: 10.1074/jbc.M109.046813.

42. Ramprasath T., Vasudevan V., Sasikumar S., Puhari S.S., Saso L., Selvam G.S. Regression of oxidative stress by targeting eNOS and Nrf2/ARE signaling: a guided drug target for cardiovascular diseases. Curr Top Med Chem. 2015;15(9):857-71. doi: 10.2174/1568026615666150220114417.

43. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circ Res. 2017;120(4):713-735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.

44. Drummond G.R., Sobey C.G. Endothelial NADPH oxidases: which NOX to target in vascular disease? Trends Endocrinol Metab. 2014;25(9):452-63. doi: 10.1016/j.tem.2014.06.012.

45. Zhang Y., Murugesan P., Huang K., Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. Nat Rev Cardiol. 2020;17(3):170-194. doi: 10.1038/s41569-019-0260-8.

46. Lassègue B., San Martín A., Griendling K.K. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. Circ Res. 2012;110(10):1364-90. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243972.

47. Drummond G.R., Selemidis S., Griendling K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(6):453-71. doi: 10.1038/nrd3403.

48. Shishkova D.K., Sinitskaya A.V., Sinitsky M.Yu., Matveeva V.G., Velikanova E.A., Markova V.E., Kutikhin A.G. Spontaneous endothelial-to-mesenchymal transition in human primary umbilical vein endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 97-114. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-97-114. (In Russian)

49. Li Y., Lui K.O., Zhou B. Reassessing endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular diseases. Nat Rev Cardiol. 2018;15(8):445-456. doi: 10.1038/s41569-018-0023-y.

50. Alvandi Z., Bischoff J. Endothelial-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(9):2357-2369. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.313788.

51. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Velikanova E., Bogdanov L., Glushkova T., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Endothelial Dysfunction under Flow. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8802. doi: 10.3390/ijms21228802.

52. Shishkova D.K., Velikanova E.A., Bogdanov L.A., Sinitsky M.Y., Kostyunin A.E., Tsepokina A.V., Gruzdeva O.V., Mironov A.V., Mukhamadiyarov R.A., Glushkova T.V., Krivkina E.O., Matveeva V.G., Hryachkova O.N., Markova V.E., Dyleva Y.A., Belik E.V., Frolov A.V., Shabaev A.R., Efimova O.S., Popova A.N., Malysheva V.Y., Kolmykov R.P., Sevostyanov O.G., Russakov D.M., Dolganyuk V.F., Gutakovsky A.K., Zhivodkov Y.A., Kozhukhov A.S., Brusina E.B., Ismagilov Z.R., Barbarash O.L., Yuzhalin A.E., Kutikhin A.G. Calciprotein Particles Link Disturbed Mineral Homeostasis with Cardiovascular Disease by Causing Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12458. doi: 10.3390/ijms222212458.

53. Shishkova D., Lobov A., Zainullina B., Matveeva V., Markova V., Sinitskaya A., Velikanova E., Sinitsky M., Kanonykina A., Dyleva Y., Kutikhin A. Calciprotein Particles Cause Physiologically Significant Pro-Inflammatory Response in Endothelial Cells and Systemic Circulation. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14941. doi: 10.3390/ijms232314941.

54. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

55. Shishkova D., Lobov A., Repkin E., Markova V., Markova Y., Sinitskaya A., Sinitsky M., Kondratiev E., Torgunakova E., Kutikhin A. Calciprotein Particles Induce Cellular Compartment-Specific Proteome Alterations in Human Arterial Endothelial Cells. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;11(1):5. doi: 10.3390/jcdd11010005.

56. Smale S.T., Natoli G. Transcriptional control of inflammatory responses. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(11):a016261. doi: 10.1101/cshperspect.a016261.

57. Peng K., Fan X, Li Q., Wang Y., Chen X., Xiao P., Passerini A.G., Simon S.I., Sun C. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium. J Mol Cell Cardiol. 2020;140:30-41. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.02.006.

58. Simons K.H., de Vries M.R., de Jong R.C.M., Peters H.A.B., Jukema J.W., Quax P.H.A. IRF3 and IRF7 mediate neovascularization via inflammatory cytokines. J Cell Mol Med. 2019;23(6):3888-3896. doi: 10.1111/jcmm.14247.

59. Cai H., Yao Z., Li W. IRF-5 accelerates leukocyte adhesion to endothelial cells in ischemia-reperfusion injury through regulating the transcription of VCAM-1. Biochem Biophys Res Commun. 2017;492(2):192-198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.044.

60. Stafim da Cunha R., Gregório P.C., Maciel R.A.P., Favretto G., Franco C.R.C., Gonçalves J.P., de Azevedo M.L.V., Pecoits-Filho R., Stinghen A.E.M. Uremic toxins activate CREB/ATF1 in endothelial cells related to chronic kidney disease. Biochem Pharmacol. 2022;198:114984. doi: 10.1016/j.bcp.2022.114984.

61. Niwano K., Arai M., Koitabashi N., Hara S., Watanabe A., Sekiguchi K., Tanaka T., Iso T., Kurabayashi M. Competitive binding of CREB and ATF2 to cAMP/ATF responsive element regulates eNOS gene expression in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(5):1036-42. doi: 10.1161/01.ATV.0000215179.76144.39.

62. Aung H.H., Lame M.W., Gohil K., An C.I., Wilson D.W., Rutledge J.C. Induction of ATF3 gene network by triglyceride-rich lipoprotein lipolysis products increases vascular apoptosis and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(9):2088-96. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301375.

63. Gargalovic P.S., Gharavi N.M., Clark M.J., Pagnon J., Yang W.P., He A., Truong A., Baruch-Oren T., Berliner J.A., Kirchgessner T.G., Lusis A.J. The unfolded protein response is an important regulator of inflammatory genes in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(11):2490-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000242903.41158.a1.

64. Zhou AX, Tabas I. The UPR in atherosclerosis. Semin Immunopathol. 2013;35(3):321-32. doi: 10.1007/s00281-013-0372-x.

65. Onat D., Jelic S., Schmidt A.M., Pile-Spellman J., Homma S., Padeletti M., Jin Z., Le Jemtel T.H., Colombo P.C., Feng L. Vascular endothelial sampling and analysis of gene transcripts: a new quantitative approach to monitor vascular inflammation. J Appl Physiol (1985). 2007;103(5):1873-8. doi: 10.1152/japplphysiol.00367.2007.

66. Yan S.F., Fujita T., Lu J., Okada K., Shan Zou Y., Mackman N., Pinsky D.J., Stern D.M. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. Nat Med. 2000;6(12):1355-61. doi: 10.1038/82168.

67. Suehiro J., Hamakubo T., Kodama T., Aird W.C., Minami T. Vascular endothelial growth factor activation of endothelial cells is mediated by early growth response-3. Blood. 2010;115(12):2520-32. doi: 10.1182/blood-2009-07-233478.

68. Wincewicz A., Sulkowska M., Rutkowski R., Sulkowski S., Musiatowicz B., Hirnle T., Famulski W., Koda M., Sokol G., Szarejko P. STAT1 and STAT3 as intracellular regulators of vascular remodeling. Eur J Intern Med. 2007;18(4):267-71. doi: 10.1016/j.ejim.2006.12.007.

69. Yang X.P., Irani K., Mattagajasingh S., Dipaula A., Khanday F., Ozaki M., Fox-Talbot K., Baldwin W.M. 3rd, Becker L.C. Signal transducer and activator of transcription 3alpha and specificity protein 1 interact to upregulate intercellular adhesion molecule-1 in ischemic-reperfused myocardium and vascular endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(7):1395-400. doi: 10.1161/01.ATV.0000168428.96177.24.

70. Meng Z.Z., Liu W., Xia Y., Yin H.M., Zhang C.Y., Su D., Yan L.F., Gu A.H., Zhou Y. The pro-inflammatory signalling regulator Stat4 promotes vasculogenesis of great vessels derived from endothelial precursors. Nat Commun. 2017;8:14640. doi: 10.1038/ncomms14640.

71. Guzik T.J., Nosalski R., Maffia P., Drummond G.R. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. Nat Rev Cardiol. 2024 Jan 3. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1. Online ahead of print.

72. Vande Walle L., Lamkanfi M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov. 2024;23(1):43-66. doi: 10.1038/s41573-023-00822-2.

73. Toldo S., Abbate A. The role of the NLRP3 inflammasome and pyroptosis in cardiovascular diseases. Nat Rev Cardiol. 2023 Nov 3. doi: 10.1038/s41569-023-00946-3.

74. Potere N., Garrad E., Kanthi Y., Di Nisio M., Kaplanski G., Bonaventura A., Connors J.M., De Caterina R., Abbate A. NLRP3 inflammasome and interleukin-1 contributions to COVID-19-associated coagulopathy and immunothrombosis. Cardiovasc Res. 2023;119(11):2046-2060. doi: 10.1093/cvr/cvad084.

75. SenBanerjee S., Lin Z., Atkins G.B., Greif D.M., Rao R.M., Kumar A., Feinberg M.W., Chen Z., Simon D.I., Luscinskas F.W., Michel T.M., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G., Jain M.K. KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. J Exp Med. 2004;199(10):1305-15. doi: 10.1084/jem.20031132.

76. Bhattacharya R., Senbanerjee S., Lin Z., Mir S., Hamik A., Wang P., Mukherjee P., Mukhopadhyay D., Jain M.K. Inhibition of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by the Kruppel-like factor KLF2. J Biol Chem. 2005;280(32):28848-51. doi: 10.1074/jbc.C500200200.

77. Parmar K.M., Larman H.B., Dai G., Zhang Y., Wang E.T., Moorthy S.N., Kratz J.R., Lin Z., Jain M.K., Gimbrone M.A. Jr., García-Cardeña G. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. J Clin Invest. 2006;116(1):49-58. doi: 10.1172/JCI24787.

78. Dekker R.J., Boon R.A., Rondaij M.G., Kragt A., Volger O.L., Elderkamp Y.W., Meijers J.C., Voorberg J., Pannekoek H., Horrevoets A.J. KLF2 provokes a gene expression pattern that establishes functional quiescent differentiation of the endothelium. Blood. 2006;107(11):4354-63. doi: 10.1182/blood-2005-08-3465.

79. Hartmann P., Zhou Z., Natarelli L., Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Zhu M., Grommes J., Steffens S., Weber C., Schober A. Endothelial Dicer promotes atherosclerosis and vascular inflammation by miRNA-103-mediated suppression of KLF4. Nat Commun. 2016;7:10521. doi: 10.1038/ncomms10521.

80. Yoshida T., Yamashita M., Horimai C., Hayashi M. Deletion of Krüppel-like factor 4 in endothelial and hematopoietic cells enhances neointimal formation following vascular injury. J Am Heart Assoc. 2014;3(1):e000622. doi: 10.1161/JAHA.113.000622.

81. Hamik A., Lin Z., Kumar A., Balcells M., Sinha S., Katz J., Feinberg M.W., Gerzsten R.E., Edelman E.R., Jain M.K. Kruppel-like factor 4 regulates endothelial inflammation. J Biol Chem. 2007;282(18):13769-79. doi: 10.1074/jbc.M700078200.

82. Zakkar M., Van der Heiden K., Luong le A., Chaudhury H., Cuhlmann S., Hamdulay S.S., Krams R., Edirisinghe I., Rahman I., Carlsen H., Haskard D.O., Mason J.C., Evans P.C. Activation of Nrf2 in endothelial cells protects arteries from exhibiting a proinflammatory state. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(11):1851-7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193375.

83. Chen X.L., Dodd G., Thomas S., Zhang X., Wasserman M.A., Rovin B.H., Kunsch C. Activation of Nrf2/ARE pathway protects endothelial cells from oxidant injury and inhibits inflammatory gene expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(5):H1862-70. doi: 10.1152/ajpheart.00651.2005.

84. Chen X.L., Varner S.E., Rao A.S., Grey J.Y., Thomas S., Cook C.K., Wasserman M.A., Medford R.M., Jaiswal A.K., Kunsch C. Laminar flow induction of antioxidant response element-mediated

genes in endothelial cells. A novel anti-inflammatory mechanism. J Biol Chem. 2003;278(2):703-11. doi: 10.1074/jbc.M203161200.

85. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. Nat Rev Immunol. 2015;15(11):692-704. doi: 10.1038/nri3908.

86. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. Immunity. 2014;41(5):694-707. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.008.

87. Pickett J.R., Wu Y., Zacchi L.F., Ta H.T. Targeting endothelial vascular cell adhesion molecule-1 in atherosclerosis: drug discovery and development of vascular cell adhesion molecule-1-directed novel therapeutics. Cardiovasc Res. 2023;119(13):2278-2293. doi: 10.1093/cvr/cvad130.

88. Singh V., Kaur R., Kumari P., Pasricha C., Singh R. ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. Clin Chim Acta. 2023;548:117487. doi: 10.1016/j.cca.2023.117487.

89. Lin P.K., Davis G.E. Extracellular Matrix Remodeling in Vascular Disease: Defining Its Regulators and Pathological Influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-1616. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318237.

90. Aman J., Margadant C. Integrin-Dependent Cell-Matrix Adhesion in Endothelial Health and Disease. Circ Res. 2023;132(3):355-378. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322332.

91. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 and the spike protein in endotheliopathy. Trends Microbiol. 2024;32(1):53-67. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.004.

92. Colunga Biancatelli R.M.L., Solopov P.A., Sharlow E.R., Lazo J.S., Marik P.E., Catravas J.D. The SARS-CoV-2 spike protein subunit S1 induces COVID-19-like acute lung injury in K18-hACE2 transgenic mice and barrier dysfunction in human endothelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;321(2):L477-L484. doi: 10.1152/ajplung.00223.2021.

93. Biering S.B., Gomes de Sousa F.T., Tjang L.V., Pahmeier F., Zhu C., Ruan R., Blanc S.F., Patel T.S., Worthington C.M., Glasner D.R., Castillo-Rojas B., Servellita V., Lo N.T.N., Wong M.P., Warnes C.M., Sandoval D.R., Clausen T.M., Santos Y.A., Fox D.M., Ortega V., Näär A.M., Baric R.S., Stanley S.A., Aguilar H.C., Esko J.D., Chiu C.Y., Pak J.E., Beatty P.R., Harris E. SARS-CoV-2 Spike triggers barrier dysfunction and vascular leak via integrins and TGF-β signaling. Nat Commun. 2022;13(1):7630. doi: 10.1038/s41467-022-34910-5.

94. Nuovo G.J., Magro C., Shaffer T., Awad H., Suster D., Mikhail S., He B., Michaille J.J., Liechty B., Tili E. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein. Ann Diagn Pathol. 2021;51:151682. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682.

95. Perico L., Morigi M., Pezzotta A., Locatelli M., Imberti B., Corna D., Cerullo D., Benigni A., Remuzzi G. SARS-CoV-2 spike protein induces lung endothelial cell dysfunction and thrombo-inflammation depending on the C3a/C3a receptor signalling. Sci Rep. 2023;13(1):11392. doi: 10.1038/s41598-023-38382-5.

96. Robles J.P., Zamora M., Adan-Castro E., Siqueiros-Marquez L., Martinez de la Escalera G., Clapp C. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin α5β1 and NF-κB signaling. J Biol Chem. 2022;298(3):101695. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101695.

97. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L., Bellien J., Burtey S., Frimat M., Jarrot P.A., Kaplanski G., Le Quintrec M., Pernin V., Rigothier C., Sallée M., Fremeaux-Bacchi V., Guerrot D., Roumenina L.T. Endothelium structure and function in kidney health and disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(2):87-108. doi: 10.1038/s41581-018-0098-z.

98. Dogné S., Flamion B., Caron N. Endothelial Glycocalyx as a Shield Against Diabetic Vascular Complications: Involvement of Hyaluronan and Hyaluronidases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(7):1427-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310839.

99. Drost C.C., Unger A., Linke W.A., Vink H., Kümpers P. The dynamics of the endothelial glycocalyx: a rare snapshot by electron microscopy. Angiogenesis. 2023;26(4):487-491. doi: 10.1007/s10456-023-09880-x.

100. Otsuka F., Finn A.V., Yazdani S.K., Nakano M., Kolodgie F.D., Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. Nat Rev Cardiol. 2012;9(8):439-53. doi: 10.1038/nrcardio.2012.64.

101. Hong J.K, Waterhouse A. Bioinspired Approaches to Engineer Antithrombogenic Medical Devices for Vascular Intervention. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(6):797-812. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318238.

102. Yau J.W., Teoh H., Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:130. doi: 10.1186/s12872-015-0124-z.

103. Johnston-Cox H.A., Ravid K. Adenosine and blood platelets. Purinergic Signal. 2011;7(3):357-65. doi: 10.1007/s11302-011-9220-4.

104. Bhargavan B., Kanmogne G.D. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Inhibits TFPI and Induces Thrombogenic Factors in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for COVID-19 Coagulopathy Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10436. doi: 10.3390/ijms231810436.

105. Zhou G., Hamik A., Nayak L., Tian H., Shi H., Lu Y., Sharma N., Liao X., Hale A., Boerboom L., Feaver R.E., Gao H., Desai A., Schmaier A., Gerson S.L., Wang Y., Atkins G.B., Blackman B.R., Simon D.I., Jain M.K. Endothelial Kruppel-like factor 4 protects against atherothrombosis in mice. J Clin Invest. 2012;122(12):4727-31. doi: 10.1172/JCI66056.

106. Boon R.A., Horrevoets A.J. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress. Hamostaseologie. 2009;29(1):39-40, 41-3.

107. Mukhamadiyarov R.A., Bogdanov L.A., Glushkova T.V., Shishkova D.K., Kostyunin A.E., Koshelev V.A., Shabaev A.R., Frolov A.V., Stasev A.N., Lyapin A.A., Kutikhin A..G. EMbedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy: A Detailed Protocol for the Whole-Specimen, High-Resolution Analysis of Cardiovascular Tissues. Front Cardiovasc Med. 2021;8:739549. doi: 10.3389/fcvm.2021.739549.

108. Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G. Histology and histopathology of blood vessels: backscattered scanning electron microscopy approach. Fundamental and Clinical Medicine. 2019; 4 (1): 6-14. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-1-6-14. (In Russian)

109. Mukhamadiyarov R. A., Kutikhin A. G. Backscattered scanning electron microscopy approach to assess microvessels in health and disease. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020;169(4): 514-520. (In Russian)

110. Mukhamadiyarov R.A., Klyshnikov K.Yu., Koshelev V.A., Kutikhin A.G. Potential of diagnostic electron microscopy of calcification, pathological neovascularization and elastolysis in combination with phenotyping of cell populations in large arteries. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(8):5909. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5909 (In Russian)

Для цитирования: *Богданов Л.А., Кошелев В.А., Мухамадияров Р.А., Каноныкина А.Ю., Лазебная А.И., Кондратьев Е.А., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Современные подходы к идентификации клеточных маркеров дисфункции эндотелия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 191-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207*

To cite: *Bogdanov L.A., Koshelev V.A., Mukhamadiyarov R.A., Kanonykina A.Yu., Lazebnaya A.I., Kondratiev E.A., Stepanov A.D., Kutikhin A.G. Current approaches to the identification of cellular markers of endothelial dysfunction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 191-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-191-207*

УДК 61.616.1.12-007.61
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-208-215

СИНДРОМ РАУХФУСА – КИСЕЛЯ У РЕБЕНКА С ДЕФЕКТОМ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Румянцева, Н.Г. Перевалова, А.Н. Коков, И.Н. Сизова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Описан редкий клинический случай изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка в сочетании с врожденным пороком сердца – дефектом межпредсердной перегородки вторичного типа.

Резюме

Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка характеризуется недоразвитием и функциональной слабостью левого желудочка. Заболевание встречается в 0,5–0,75% случаев и имеет характерные эхокардиографические и магнитно-резонансные признаки. Как правило, заболевание протекает бессимптомно, поэтому своевременные диагностика и терапия могут отсрочить возможные осложнения и улучшить качество жизни этих пациентов.

Ключевые слова

Синдром Раухфуса – Киселя • Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка • Кардиомиопатия • Хроническая сердечная недостаточность • Качество жизни • Нейрокогнитивный статус

Поступила в редакцию: *23.05.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.06.2024;* ***принята к печати:*** *24.07.2024*

RAUCHFUSS–KISSEL SYNDROME IN A CHILD WITH CONGENITAL HEART DEFECT. A CLINICAL CASE

A.A. Rumiantseva, H.G. Perevalova, A.N. Kokov, I.N. Sizova

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

Highlights

• The review describes a rare clinical case of isolated left ventricular apical hypoplasia with atrial septal defect.

Abstract

Isolated left ventricular apical hypoplasia is characterized by impaired left ventricle. The frequency of the disease is 0.5–0.75% and it can be easily detected on echocardiography. The disease is difficult to diagnose due to absence of symptoms, therefore timely diagnosis and treatment can prevent any complications and improve the quality of life.

Keywords

Rauchfuss-Kissel syndrome • Isolated left ventricular apical hypoplasia • Cardiomyopathy • Chronic heart failure • Quality of life • Neurocognitive status

Received: *23.05.2024;* ***received in revised form:*** *16.06.2024;* ***accepted:*** *24.07.2024*

Список сокращений

ЛЖ	– левый желудочек	ПЖ	– правый желудочек
МЖП	– межжелудочковая перегородка	ЭКГ	– электрокардиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография	ЭхоКГ	– эхокардиография

Для корреспонденции: *Александра Александровна Румянцева, Aleksandra_1505@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Aleksandra A. Rumyantseva, anikaa@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Введение

Синдром Раухфуса – Киселя, или изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка (ЛЖ), относится к числу редчайших врожденных пороков сердца (0,5–7,5% случаев) и характеризуется недоразвитием ЛЖ [1]. Впервые данный синдром описан M. Fernandez-Valls и соавт. на основании сходных данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) трех пациентов [2]. Для данной патологии были характерны сферическая форма ЛЖ со срезанной верхушкой и выбуханием межжелудочковой перегородки (МЖП) вправо в сочетании с нарушением систолической функции ЛЖ; замещение миокарда верхушки ЛЖ жировой тканью; локализация папиллярных мышц на уплощенной верхушке ЛЖ; удлиненный правый желудочек (ПЖ) и обтекающий контур верхушки ЛЖ [1–5]. В дальнейшем A.P. Patrianakos и коллеги предложили отнести изолированную гипоплазию верхушки ЛЖ к неклассифицируемым кардиомиопатиям [6].

Об этиологии данного заболевания известно немного, вопрос до сих пор остается дискутабельным, однако не оспаривается врожденный характер патологии [7]. Также выявлена мутация гена *lamin A/C* в семье с двумя случаями изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ [8, 9].

В диагностике синдрома Раухфуса – Киселя определяющая роль отводится МРТ сердца с использованием парамагнетиков [7, 9, 10]. Возможности ультразвуковой визуализации в выявлении данного синдрома были подтверждены несколько позже. Причем подчеркивается доступность и экономическая целесообразность эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования при первичном определении этой аномалии ЛЖ [1, 3, 11].

Также в литературе описано применение коронарной ангиографии в качестве метода диагностики данного заболевания. Исследование преимущественно выполняется среди более старших детей для исключения аномалий развития или стенотического повреждения коронарного русла. Необходимо проводить вентрикуло- и ангиопульмонографию для морфометрии ЛЖ для выявления дивертикулов в ЛЖ и выполнения пульмонографии [12]. В ряде случаев показана биопсия эндомиокарда ПЖ для определения очагов некроза, признаков воспаления в миокарде, замещения миокарда фиброзно-жировой тканью, а также для исключения воспалительно-дистрофических изменений некробиотического характера, наблюдаемых при болезни Шагаса (трипаносомоз) и гранулематозном процессе при саркоидозе [12, 13].

Сформулированы четыре основных критерия, позволяющих установить диагноз «синдром Раухфуса – Киселя» [1–3, 7, 13]:

1) закругленный ЛЖ шаровидной формы за счет выбухающей в полость ПЖ МЖП – нарушение анатомического взаимоотношения с усеченной формой ЛЖ и срезанной верхушкой формирует увеличение ЛЖ в ширину и выраженное уменьшение продольного размера, в результате чего желудочек имеет форму подковы. МЖП выбухает вправо, создавая впечатление аневризмы, однако кинез ее сохранен [13];

2) замещение миокарда верхушки ЛЖ эпикардиальным жиром – с помощью ЭхоКГ выявляется не всегда, может визуализироваться как гиперэхогенное включение или гиперэхогенный участок акинеза в области верхушки ЛЖ овальной или треугольной формы. В высокоинформативном режиме подавления сигнала от жировой ткани (fatsat) при МРТ сердца данные участки гипоинтенсивны [13];

3) аномальное расположение основания папиллярных мышц на уровне уплощенной верхушки ЛЖ – выраженность изменений папиллярных мышц и подклапанных структур митрального клапана может различаться. В некоторых случаях длина папиллярных мышц удовлетворительная или укорочена, в свою очередь головки папиллярных мышц могут быть гипоплазированы, а хорды – удлиненными [13];

4) удлиненная полость ПЖ, «окутывающая» верхушку ЛЖ, представленную эпикардиальным жиром, – банановидная форма ПЖ, когда ПЖ заворачивается вокруг гипоплазированной верхушки ЛЖ, выполняет всю верхушку сердца, создавая эффект обтекания [13].

A.P. Patrianakos и соавт. [6, 13] описали пятилетнее наблюдение за асимптомным ребенком 11 лет и взрослой пациенткой 35 лет с клиникой отека легких и симптомами хронической сердечной недостаточности, соответствующей функциональному классу II по NYHA на момент госпитализации. За время наблюдения и успешного медикаментозного лечения сердечной недостаточности у пациентки в возрасте 40 лет впервые была зарегистрирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий [6, 13].

Отечественными коллегами проанализированы представленные в литературе клинические случаи 42 пациентов [13]. Бессимптомное течение описано в 12 случаях (7 – дети и подростки, 5 – взрослые пациенты); в одном случае наблюдался летальный исход [13], хроническая сердечная недостаточность функциональных классов I–III по NYHA описана у 20 больных, из них у троих пациентов определен отек легких, а у шести – фибрилляция предсердий. Сочетание изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ с различными другими аномалиями сердца определяет степень тяжести заболевания от бессимптомного течения в детстве до манифе-

стации бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности с высокой легочной гипертензией у взрослых пациентов, часто с отеком легких и тахиаритмиями, вплоть до летального исхода [1, 13, 17, 18]. В ряде работ отмечен хороший ответ на стандартную медикаментозную терапию хронической сердечной недостаточности [13, 19]. Вместе с тем C.A. Irving и коллеги [13, 20] описали летальный случай у подростка, когда после физической нагрузки развившийся пароксизм фибрилляции желудочков осложнился острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, отеком легких и высокой легочной гипертензией, рефрактерной к терапии, которая и стала причиной смерти, что было подтверждено данными аутопсии.

Хирургическая тактика ведения изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ впервые применена в России (ФЦССХ, Хабаровск) у пациента в возрасте 32 лет с некомпактным миокардом и клиническими проявлениями прогрессирования сердечной недостаточности. Первым этапом выполнена имплантация двухкамерного кардиовертера-дефибриллятора с целью профилактики внезапной смерти. Положительная динамика изменений внутрисердечной гемодинамики, объема левого предсердия, повышение систолической функции ПЖ отмечены уже после имплантации кардиовертера-дефибриллятора. Вторым этапом проведена радиочастотная аблация фибрилляции предсердий с использованием навигационной системы Carto III с последующим наблюдением в течение 6 мес. В результате был восстановлен синусовый ритм, наблюдалось уменьшение объема предсердий, улучшение сократительной способности миокарда ЛЖ, сохранялись умеренная легочная гипертензия и диастолическая дисфункция ЛЖ по рестриктивному типу. Отмечено увеличение времени теста шестиминутной ходьбы [13].

Описание клинического случая

В возрасте 9 лет ребенок поступил в отделение детской кардиологии Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша с жалобами на быструю утомляемость и одышку при длительной физической нагрузке.

Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности, вторых родов (в анамнезе один медицинский аборт), настоящая беременность протекала на фоне хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности. Роды самостоятельные в срок 38 нед. Вес при рождении 2 890 г, длина 51 см., оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Период адаптации протекал на фоне аспирации околоплодными водами. В динамике при наблюдении в родильном доме впервые выслушан шум в сердце, при обследовании документировано открытое овальное окно 2,7 мм. Ребенок выписан домой под наблюдение педиатром и детским кардиологом по месту жительства.

При динамическом наблюдении документирован дефект межпредсердной перегородки вторичного типа, гемодинамически значимый (Qp/Qs 2,0, появление ремоделирования миокарда в виде дилатации правых отделов сердца, хорошо выраженные края дефекта), клинически появилась одышка при кормлении. Кроме того, по данным эхокардиографии впервые определена сферичность ЛЖ с индексом сферичности 0,85, фракция выброса оставалась сохранной. Параклинически данных о текущем воспалительном процессе не выявлено, указанное ремоделирование было расценено как следствие имеющегося врожденного порока сердца. Ввиду гемодинамической значимости дефекта межпредсердной перегородки, его анатомии и клиники сердечной недостаточности в возрасте 2 лет ребенку выполнено эндоваскулярное закрытие дефекта межпредсердной перегородки окклюдером 10 мм. Послеоперационный период протекал без особенностей, ребенок получал дезагрегантную терапию (ацетилсалициловая кислота) в течение 6 мес.

Повторно пациент обследован в поликлинике Кузбасского кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша в возрасте 9 лет. По данным электрокардиографии (ЭКГ) в состоянии покоя зарегистрированы замедление проведения по правой ножке пучка Гиса, синусовый ритм 78–88 уд/мин. По данным ЭхоКГ фракция выброса составила 65%, сохранялась дилатация и сферичность ЛЖ с индексом сферичности 0,88, верхушка выполнена ПЖ, в области верхушки визуализирована зона фиброза МЖП. Патологических сбросов не выявлено, митральный клапан без изменений.

В этом же возрасте пациент повторно обследован в отделении детской кардиологии. Клинически отмечены проявления сердечной недостаточности в виде одышки и утомляемости при длительной физической нагрузке, в анамнезе имелись частые заболевания респираторного характера. При объективном осмотре обращало на себя внимание перкуторное расширение полостей сердца, аускультативно – систолический шум на верхушке сердца. По результатам МСКТ сердца с контрастированием получены следующий сведения: в перегородочном верхушечном сегменте миокарда ЛЖ визуализирован гиподенсивный участок протяженностью около 10 мм, захватывающий всю толщину миокарда. Коарктации аорты, аномалии коронарных артерий и других врожденных пороков сердца не выявлено. Параклинических признаков текущего воспалительного процесса не установлено. С учетом клинических проявлений и нарушения внутрисердечной гемодинамики пациенту назначена терапия хронической сердечной недостаточности в виде

ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл по 2,5 мг дважды в день) и антагониста альдостерона (спиронолактон 25 мг утром).

В возрасте 10 лет пациент был обследован в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (Москва), где по результатам проведенных обследований у ребенка впервые документирован диагноз кардиомиопатии смешанного фенотипа. В качестве лечения оставлена ранее назначенная терапия хронической сердечной недостаточности и рекомендованы курсы кардиотрофической терапии (мельдоний, кудесан). Также рекомендовано дальнейшее молекулярно-генетическое обследование с целью выявления мутаций, ассоциированных с первичной кардиомиопатией, и МРТ сердца.

В возрасте 11 лет пациент обследован в отделении кардиохирургии № 2 Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово), куда был госпитализирован для проведения МРТ сердца. По результатам проведенного обследования документировано увеличение размеров ЛЖ, который имел шаровидную форму за счет закругления верхушки, МЖП выбухала вправо с участием в сократительной активности без признаков гипокинезии; в проекции верхушки и верхушечно-перегородочного сегмента отмечены признаки жировой дисплазии; папиллярные мышцы располагались на уровне уплощенной верхушки до 6 мм толщиной; полость ПЖ имела удлиненную форму, его верхушка располагалась кпереди от верхушки ЛЖ. По данным ЭхоКГ фракция выброса оставалась сохранной, индекс сферичности сохранялся 0,88. По данным ЭКГ покоя регистрировались синусовая аритмия, умеренные нарушения. По данным ЭКГ отмечены синусовая аритмия, умеренные нарушения процессов реполяризации перегородочной области, замедление внутрижелудочковой проводимости. На протяжении записи суточного мониторирования ЭКГ регистрировались синусовый ритм с эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям, эпизод преходящего предсердного ритма во время сна. Клинически сохранялись проявления сердечной недостаточности (одышка, утомляемость) при длительной физической нагрузке, проведенный тест с 6-минутной ходьбой соответствовал I функциональному классу. Лабораторно данных, указывающих на текущий воспалительный процесс, не выявлено. Таким образом, на основании полученных результатов пациенту поставлен диагноз неклассифицируемой кардиомиопатии: изолированная гипоплазия верхушки ЛЖ. Скорректирована терапия хронической сердечной недостаточности (увеличена доза ингибитора ангиотензин-превращающего фермента до 10 мг в сут), рекомендовано продолжение приема спиронолактона с целью профилактики фиброзообразования и назначены курсы кардиотрофической терапии.

Пациент ежегодно проходит плановое обследование в НИИ КПССЗ. При динамическом наблюдении общее состояние ребенка остается без отрицательной динамики. Сохраняются сферичный ЛЖ, изолированная гипоплазия верхушки ЛЖ, сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная. Значимых нарушений ритма сердца и проводимости по данным суточного мониторирования ЭКГ и при проведении нагрузочной пробы не зарегистрировано. Клинически сохраняются проявления сердечной недостаточности при длительной физической нагрузке. В настоящее время пациент продолжает получать терапию хронической сердечной недостаточности в прежнем объеме, дополненную кардиометаболической терапией курсами, рекомендовано ограничение физических нагрузок и постоянное наблюдение у кардиолога.

Обсуждение

Со времени первого сообщения в 2004 г. [2] и по настоящий момент опубликовано немного работ, в которых в основном представлены единичные клинические наблюдения или анализ диагностических и клинических находок у небольшой группы пациентов с изолированной гипоплазией верхушки ЛЖ. Как уже отмечено ранее, на начальных этапах знакомства с данным заболеванием основным методом диагностики оставалась МРТ сердца с применением парамагнетиков [7, 9, 10], в то время как эхокардиография стала «золотым стандартом» диагностики значительно позже [1, 3, 11]. Настоящий клинический пример подтверждает, что ультразвуковой диагностики сердца может быть достаточно для верификации подобного диагноза. Однако в представленном нами случае дополнительно проведена МРТ.

Описанные выше критерии принято считать диагностическими, наличие которых позволяет подтвердить диагноз изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ. К ним относятся шаровидная форма ЛЖ с выбуханием межпредсердной перегородки (по типу аневризмы) при отсутствии гипокинезии, замещение миокарда верхушки ЛЖ эпикардиальным жиром, изменения папиллярных мышц и подклапанных структур митрального клапана и удлиненная полость ПЖ, «окутывающая» верхушку ЛЖ [1–3, 7, 13]. У представленного нами пациента с помощью ЭхоКГ в первую очередь визуализирован сферичный ЛЖ, описан индекс сферичности и исключены все врожденные пороки сердца, которые могли бы вызвать подобное ремоделирование миокарда (рис. 1).

Остальные диагностические критерии были описаны с применением МРТ сердца: отмечено увеличение размеров ЛЖ, который имел шаровид-

ную форму за счет закругления верхушки, МЖП диффузно выбухала вправо, при этом акцентировалось внимание на отсутствии признаков ее гипокинезии. В проекции верхушки и верхушечно-перегородочного 13-го сегмента отмечены признаки жировой дисплазии в виде очага 13 × 4 мм гиперинтенсивного на Т1 ВИ и гипоинтенсивного сигнала Т1 ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Полость ПЖ описана как удлиненная, его верхушка расположена кпереди от верхушки ЛЖ. Папиллярные мышцы описаны толщиной до 6 мм, располагавшиеся на уровне уплощенной верхушки. Изменений со стороны митрального клапана не выявлено. Участков адискинезии и дискинезии также не установлено, в отсроченную фазу контрастирования участки накопления контрастного вещества в проекции миокарда ПЖ и ЛЖ не определялись. Таким образом, именно МРТ-картина помогла окончательно сформулировать диагноз изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ (рис. 2).

Представленные в литературе данные указывают на отсутствие поражения со стороны коронарных артерий, признаков атрезии митрального и/или аортального клапанов, характерных для синдрома гипоплазии левых отделов сердца [4, 6], что было подтверждено результатами ЭхоКГ и МРТ у данного пациента.

Описываемая врожденная аномалия верхушки ЛЖ чаще встречается при изолированном варианте [14]. Однако у трети пациентов данная патология сочетается с другими врожденными пороками сердца, такими как открытый артериальный проток [15], корригированная транспозиция магистральных артерий [16], стеноз аорты и инфундибулярный стеноз легочной артерии [15]. Из сопутствующих аномалий описаны обструкция выводного тракта ПЖ [5], дивертикул ЛЖ [10] и некомпактный миокард ЛЖ [4]. Дифференциальная диагностика изолированной гипоплазии верхушки ЛЖ проводится с дилатационной кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией ПЖ, аневризмой ЛЖ, синдромом гипоплазии ЛЖ и некомпактным миокардом [13, 16].

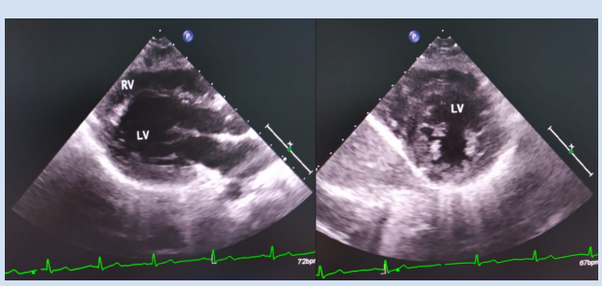


Рисунок 1. Визуализация камер сердца (левый и правый желудочки) с помощью эхокардиографии
Figure 1. Echocardiogram showing cardiac chambers (left and right ventricle)

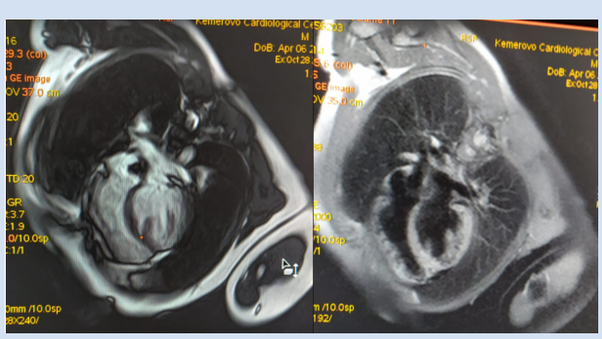


Рисунок 2. МРТ-визуализации изолированной гипоплазии верхушки левого желудочка
Figure 2. Magnetic resonance imaging of the patient with isolated left ventricular apical hypoplasia

Несмотря на отсутствие описанных ранее клинических случаев сочетания данного синдрома с септальными дефектами, в представленном нами случае пациент впервые поставлен на учет к детскому кардиологу именно ввиду наличия дефекта межпредсердной перегородки, по поводу чего в возрасте 2 лет получил кардиохирургическое лечение в объеме рентгенэндоваскулярной окклюзии дефекта межпредсердной перегородки. В послеоперационном периоде у ребенка сохранялась сферичность ЛЖ, что позволило включить в круг дифференциальной диагностики и кардиомиопатии с дилатационным фенотипом (дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокарда ЛЖ), наиболее подходящие по критериям, описанным по данным ЭхоКГ.

Изолированная гипоплазия верхушки ЛЖ долгое время может носить бессимптомный характер. В большинстве описанных случаев дети и подростки с данным заболеванием имели незначительные жалобы [1, 6, 10, 12]. Пациенты молодого возраста и старшей возрастной группы чаще всего предъявляют жалобы на одышку и повышенную утомляемость, имеют низкую толерантность к физической нагрузке. Нарушается систолическая и диастолическая функции ЛЖ, чаще всего по рестриктивному типу [1, 3, 7, 13].

Жалобы хронической сердечной недостаточности в виде одышки и утомляемости при длительной физической нагрузке появились у описанного нами ребенка лишь в возрасте 9 лет. При этом еще до назначения комплексной терапии хронической сердечной недостаточности по данным теста с 6-минутной ходьбой пациенту определен I функциональный класс, что также подчеркивает длительный бессимптомный характер течения данного заболевания. По данным ежегодных обследований у пациента не выявлены клинически значимые нарушения ритма и проводимости, которые заставили бы задуматься о хирургических вмешательствах. С момента верификации диагноза ребенок получает только консервативное лечение в виде терапии хронической сердечной недостаточности и курсов кардиометаболической поддержки, показаний для любого вида кардиохирургического вмешательства

на данный момент нет. Оценка качества жизни пациента по опроснику PEDsQL позволяет оценить уровень всех компонентов здоровья как средний (физического, социального, эмоционального и умственного). Пациент имеет высокую для своего заболевания и возраста толерантность к физической нагрузке, отличается высокой коммуникабельностью со своими сверстниками, а ввиду стабилизации общего состояния и отсутствия декомпенсации хронической сердечной недостаточности регулярно посещает школьные занятия.

Данные, представленные в методическом пособии Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной [22], также свидетельствуют об отсутствии выраженных нейрокогнитивных расстройств и задержки речевого статуса, что еще раз указывает на важность своевременной и корректной консервативной терапии и тактики ведения больного.

Заключение

При визуализации изолированного ремоделирования миокарда ЛЖ в виде его дилатации и сферичности в круг дифференциальной диагностики должны быть включены не только дилатационная кардиомиопатия и некомпактный миокард, но и изолированная гипоплазия верхушки ЛЖ. Необходимо помнить о сочетании разных фенотипов кардиомиопатий с врожденными пороками сердца, поэтому даже при успешно выполненной кардиохирургической коррекции дети должны оставаться под наблюдением детского кардиолога, что позволит своевременно диагностировать редкие сочетанные заболевания миокарда, даже при отсутствии выраженных проявлений сердечной недостаточности.

Конфликт интересов

А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Г. Перевалова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Сизова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты» (№ государственного учета в НИОКТР 124041800039-2).

Информация об авторах

Румянцева Александра Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Перевалова Наталья Григорьевна, врач – детский кардиолог кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Коков Александр Николаевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Сизова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории пороков сердца федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Author Information Form

Rumiantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Perevalova Natalia G., Pediatric Cardiologist at the Cardiovascular Surgery Department №2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

Kokov Alexandr N., MD, PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Circulatory Pathology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Sizova Irina N., Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation

Вклад авторов в статью

РАА – вклад в концепцию исследования, анализ данных исследования, написание и 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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Подзолков В.П., Плахова В.В., Александрова С.А., Тюкина Н.С., Шляппо М.А. Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка – редкая врожденная патология сердца. Детские болезни сердца и сосудов. 2016; 2: 117–120.

2. Fernandez-Valls M., Srichai M.B., Stillman A.E., White R. D. Isolated left ventricular apical hypoplasia: a new congenital anomaly described with cardiac tomography. Heart. 2004; 90(5): 552–555. doi: 10.1136/hrt.2003.010637.

3. Сугак А. Б., Сильнова И. В., Басаргина Е. Н., Дворяковский И. В., Барский В. И., Филинов И. В., Дегтярева Т. Д., Архипов Е. Н. Новый диагноз: гипоплазия верхушки левого желудочка сердца. Ультразвуковая и функциональная дигностика. 2013; 3: 79–87

4. Orsborne C., Schmitt M. Isolated left ventricular apical hypoplasia, characterized by cardiac magnetic resonance imaging. Eur. Heart J. 2014; 35: 3303 doi: 10.1093/eurheartj/ehu316.

5. Zhao Y., Zhang J., Zhang J. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction: A Rare Combination. Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2015; 20: 502–505. doi: 10.1111/anec.12234.

6. Patrianakos A. P., Protonotarios N., Zacharaki A., Tsatsopoulou A., Parthenakis F. I., Vardas P. S. Isolated left ventricular apical hypoplasia: a newly recognized unclassified cardiomyopathy. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010; 3(12): 1336. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.014.

7. Marin C., Sanchez M. L., Maroto E. Silvia Ossaba Ruiz Y. Zabala J. MR imaging of isolated left ventricular apical hypoplasia. Pediatr. Radiol. 2007; 37(7): 703–705. doi: 10.1007/s00247-007-0459-4.

8. Wang T., Chen H., Ma X., Wang Zh. F. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia: A Case Report and Literature Review. J. Gen. Pract. (Los Angel). 2016; 4: 4. doi: 10.4172/2329-9126.1000267

9. Pica S., Ghio S., Raineri C., Scelsi L., Turco A. Mutation of the lamin A/C gene associated with left ventricular apical hypoplasia: a new phenotype for laminopathies? G. Ital. Cardiol. 2014; 15: 717–719. doi: 10.1714/1718.18778.

10. Sani Z. A., Vojdanparast M., Rezaeian N., Seifi A., Tehrani S. O., Nezafati P. Left ventricular apical hypoplasia: Case report on cardiomyopathy and a history of sudden cardiac death. ARYA Atheroscler. 2016; 12: 50–54.

11. Vanhecke T. E., Decker J., Leonowicz N., Chinnaiyan K. M. Isolated left ventricular apical hypoplasia. Congenit. Heart Dis. 2011; 6: 646–649. doi: 10.1111/j.1747-0803.2011.00489.x.

12. Starmer G., Younger J. F., Stewart P. Multimodality imaging of isolated left ventricular apical hypoplasia. Eur. Heart J. 2011; 33: 675. doi: 10.1093/eurheartj/ehr252.

13. Скидан В. И., Павлюкова Е. Н., Нарциссова Г. П. Изолированная гипоплазия верхушки левого желудочка, редкая врожденная кардиомиопатия. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(1): 21–26. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-21-26

14. Ding W. Y., Meah M., Rao A., Fairbairn T., Hasleton J. Isolated Left Ventricular Hypoplasia in a Postpartum Patient. Can. J. Cardiol. 2016; 32(6):829.e15-17. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.012.

15. Moon J. I., Jeong Y. J., Lee G., Choi J. H., Lee J. W. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia with Infundibular Pulmonary and Aortic Stenosis: a Rare Combination. Korean J. Radiol. 2013; 14: 874–877. doi: 10.3348/kjr.2013.14.6.874.

16. Chaowu Y., Xin S., Shihua Z., Jianrong L., Hao W. Complete transposition of the atrioventricular valves associated with left ventricular apical hypoplasia. Circulation. 2011; 124: 538–539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043620.

17. Ong C. C., Hia C. P., Lim T. C., Teo L. L. Isolated leftventricular apical hypoplasia presenting as a leftventricular mass on echocardiography. Pediatr. Cardiol. 2012; 33(8): 1456–1457. doi: 10.1007/s00246-012-0349-x.

18. Hong S. A., Kim Y. M., Lee H. J. Three-Dimensional Endo-Cardiovascular Volume-Rendered Cine Computed Tomography of Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia: A Case Report and Literature Review. Korean J. Radiol. 2016; 17(1):79-82. doi: 10.3348/kjr.2016.17.1.79.

19. Flett A. S., Elliott P. M., Moon J. C. Images in cardiovascular medicine. Cardiovascular magnetic resonance of isolated left ventricular apical hypoplasia. Circulation. 2008; 117(25): 504–505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746503.

20. Irving C. A., Chaudhari M. P. Fatal presentation of congenital isolated left ventricular apical hypoplasia. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009; 35(2): 368–369. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.039

21. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. Российский медицинский журнал. 1998;2: 43-49.

22. Пылаева Н.М., Ахутина Т.В. Нейропсихология и школа. Вестник Московского университета. Серия 14: Психология. 2012; 2:116–122.

REFERENCES

1. Podzolkov P.V., Plakhova V.V., Aleksandrova S.A., Tuchina N.S., Slappo M.A. Isolated hypoplasia of the apex of the left ventricle is a rare congenital abnormality of the heart. Childhood diseases of the heart and blood vessels. 2016; 2: 117 – 120. (in Russian)

2. Fernandez-Valls M., Srichai M.B., Stillman A.E., White R. D. Isolated left ventricular apical hypoplasia: a new congenital anomaly described with cardiac tomography. Heart. 2004; 90(5): 552–555. doi: 10.1136/hrt.2003.010637.

3. Sugak A. B., Silnova I. V., Basargina E. N., Dvoryakovskiy I. V., Barsky V. I., Filinov I. V., Degtyareva T. D., Arkhipov E. N. New diagnosis: hypoplasia of the top of the left ventricle of the heart. Ultrasound and Functional Diagnostics. 2013; 3: 79–87 (In Russioan)

4. Orsborne C., Schmitt M. Isolated left ventricular apical hypoplasia, characterized by cardiac magnetic resonance

imaging. Eur. Heart J. 2014; 35: 3303 doi: 10.1093/eurheartj/ehu316.

5. Zhao Y., Zhang J., Zhang J. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia with Right Ventricular Outflow Tract Obstruction: A Rare Combination. Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2015; 20: 502–505. doi: 10.1111/anec.12234.

6. Patrianakos A. P., Protonotarios N., Zacharaki A., Tsatsopoulou A., Parthenakis F. I., Vardas P. S. Isolated left ventricular apical hypoplasia: a newly recognized unclassified cardiomyopathy. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010; 3(12): 1336. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.014.

7. Marin C., Sanchez M. L., Maroto E. Silvia Ossaba Ruiz Y. Zabala J. MR imaging of isolated left ventricular apical hypoplasia. Pediatr. Radiol. 2007; 37(7): 703–705. doi: 10.1007/s00247-007-0459-4.

8. Wang T., Chen H., Ma X., Wang Zh. F. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia: A Case Report and Literature Review. J. Gen. Pract. (Los Angel). 2016; 4: 4. doi: 10.4172/2329-9126.1000267

9. Pica S., Ghio S., Raineri C., Scelsi L., Turco A. Mutation of the lamin A/C gene associated with left ventricular apical hypoplasia: a new phenotype for laminopathies? G. Ital. Cardiol. 2014; 15: 717–719. doi: 10.1714/1718.18778.

10. Sani Z. A., Vojdanparast M., Rezaeian N., Seifi A., Tehrani S. O., Nezafati P. Left ventricular apical hypoplasia: Case report on cardiomyopathy and a history of sudden cardiac death. ARYA Atheroscler. 2016; 12: 50–54.

11. Vanhecke T. E., Decker J., Leonowicz N., Chinnaiyan K. M. Isolated left ventricular apical hypoplasia. Congenit. Heart Dis. 2011; 6: 646–649. doi: 10.1111/j.1747-0803.2011.00489.x.

12. Starmer G., Younger J. F., Stewart P. Multimodality imaging of isolated left ventricular apical hypoplasia. Eur. Heart J. 2011; 33: 675. doi: 10.1093/eurheartj/ehr252.

13. Skidan V. I., Pavlukova E. N., Barcissova G. P. Isolated left ventricular apical hypoplasia, rare cardiomyopathy. Siberian medical journal. 2018; 33(1): 21–26. doi: 10.29001/2073-8552-2018-33-1-21-26 (In Russian)

14. Ding W. Y., Meah M., Rao A., Fairbairn T., Hasleton J. Isolated Left Ventricular Hypoplasia in a Postpartum Patient. Can. J. Cardiol. 2016; 32(6):829.e15-17. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.012.

15. Moon J. I., Jeong Y. J., Lee G., Choi J. H., Lee J. W. Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia with Infundibular Pulmonary and Aortic Stenosis: a Rare Combination. Korean J. Radiol. 2013; 14: 874–877. doi: 10.3348/kjr.2013.14.6.874.

16. Chaowu Y., Xin S., Shihua Z., Jianrong L., Hao W. Complete transposition of the atrioventricular valves associated with left ventricular apical hypoplasia. Circulation. 2011; 124: 538–539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043620.

17. Ong C. C., Hia C. P., Lim T. C., Teo L. L. Isolated leftventricular apical hypoplasia presenting as a leftventricular mass on echocardiography. Pediatr. Cardiol. 2012; 33(8): 1456–1457. doi: 10.1007/s00246-012-0349-x.

18. Hong S. A., Kim Y. M., Lee H. J. Three-Dimensional Endo-Cardiovascular Volume-Rendered Cine Computed Tomography of Isolated Left Ventricular Apical Hypoplasia: A Case Report and Literature Review. Korean J. Radiol. 2016; 17(1):79-82. doi: 10.3348/kjr.2016.17.1.79.

19. Flett A. S., Elliott P. M., Moon J. C. Images in cardiovascular medicine. Cardiovascular magnetic resonance of isolated left ventricular apical hypoplasia. Circulation. 2008; 117(25): 504–505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.746503.

20. Irving C. A., Chaudhari M. P. Fatal presentation of congenital isolated left ventricular apical hypoplasia. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009; 35(2): 368–369. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.10.039

21. Beresin F.B., Beznosyuk E.V., Sokolova E.D. Psychological mechanisms of psycosomatical diseases. Russian medical joutnal. 1998;2: 43-49.(In Russian)

22. Pylaeva N.M., Akhutina T.V. Neuropsychology and school. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14: Psikhologiya (Lomonosov Psychology Journal). 2012;(2):116–122. (In Russian)

Для цитирования: *Румянцева А.А., Перевалова Н.Г., Коков А.Н., Сизова И.Н. Синдром Раухфуса – Киселя у ребенка с дефектом межпредсердной перегородки: клинический случай. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 208-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-208-215*

To cite: *Rumiantseva A.A., Perevalova H.G., Kokov A.N., Sizova I.N. Rauchfuss–Kissel syndrome in a child with congenital heart defect. A clinical case. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 208-215. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-208-215*

УДК 616.126.52
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-216-221

СТЕНТИРОВАНИЕ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ И ТРАНСАПИКАЛЬНАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ПАЦИЕНТУ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ВЫРАЖЕННЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Е.Е. Кобзев, М.Е. Воробьева, Е.В. Россейкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск), ул. Краснодарская 2В, Хабаровск, Российская Федерация, 680009

Основные положения

• Сочетание коронарного поражения и выраженного аортального стеноза у коморбидных пациентов является сложной проблемой. Тактика лечения и этапность вмешательств в настоящее время является предметом дискуссий. Уникальность данного случая заключается в том, что больному острым коронарным синдромом и критическим аортальным стенозом в экстренном порядке выполнены стентирование и транскатетерная имплантация аортального клапана. Представленный опыт указывает на то, что предпочтительно выполнять сочетанную операцию.

Резюме

Описан клинический случай успешного лечения пациента 72 лет с многососудистым стволовым поражением коронарного русла и выраженным дегенеративным стенозом аортального клапана со сниженной фракцией выброса левого желудочка. На вторые сутки после поступления в стационар у пациента развилась клиника острого инфаркта миокарда, в связи с чем экстренно выполнено стентирование ствола левой коронарной артерии. Тем не менее у больного сохранялись нестабильность гемодинамики и отек легких. Коллегиально принято решение об экстренной транскатетерной трансапикальной имплантации аортального клапана «МедЛаб-КТ» № 27, что позволило стабилизировать состояние пациента. Послеоперационный период протекал без существенных осложнений, больной выписан на 12-е сутки.

Ключевые слова Острый инфаркт миокарда • Стеноз ствола левой коронарной артерии • Чрескожное коронарное вмешательство • Аортальный стеноз • Транскатетерная имплантация аортального клапана • Сердечная недостаточность

Поступила в редакцию: *12.06.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.07.2024;* ***принята к печати:*** *15.08.2024*

LEFT CORONARY ARTERY STENTING AND TRANSAPICAL AORTIC VALVE IMPLANTATION IN PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND SEVERE AORTIC STENOSIS WITH REDUCED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

E.E. Kobzev, M.E. Vorobieva, E.V. Rosseikin

Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Khabarovsk), 2B, Krasnodarskaya St. Khabarovsk, Russian Federation, 680009

Highlights

• Treatment of coronary lesion and severe aortic stenosis in patients with comorbidities remains a serious issue. Specialists are still debating the appropriate treatment strategy and number of stages of interventions. The uniqueness of the presented case lies in the fact that stenting and transcatheter implantation of the aortic valve were urgently performed in a patient with acute coronary syndrome and severe aortic stenosis. The presented case indicates it is preferable to perform a combined procedure.

Для корреспонденции: *Евгений Евгеньевич Кобзев, kobzev.evgeny.1983@yandex.ru; адрес: ул. Краснодарская 2В, Хабаровск, Российская Федерация, 680009*

Corresponding author: *Evgeny E. Kobzev, kobzev.evgeny.1983@yandex.ru; address: 2B, Krasnodarskaya street, Khabarovsk, Russian Federation, 680009*

Abstract

This paper presents a clinical case of successful treatment of a 72-year-old patient with left main disease and severe degenerative aortic valve stenosis with poor left ventricular ejection fraction. On the second day after admission to the hospital, the patient developed acute myocardial infarction. He underwent emergency percutaneous coronary intervention. However, hemodynamic instability and pulmonary edema persisted. Heart team performed emergency transcatheter transapical aortic valve implantation (MedLab-CT №27), which allowed specialists to stabilize the patient`s condition. The postoperative period proceeded without significant complications; the patient was discharged on the 12th day.

Keywords

Acute myocardial infarction • Left main coronary artery disease • Percutaneous coronary intervention • Aortic stenosis • Transcatheter aortic valve implantation • Heart failure

Received: *12.06.2024;* ***received in revised form:*** *04.07.2024;* ***accepted:*** *15.08.2024*

Список сокращений

АК – аортальный клапан
ЛЖ – левый желудочек
ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

С расширением показаний транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) все чаще используется для лечения аортального стеноза у пациентов всех категорий операционного риска. Дегенеративный аортальный стеноз и ишемическая болезнь сердца часто сосуществуют из-за общего патогенеза и факторов риска. По данным литературы, более половины пациентов с ТИАК имеют значимое окклюзионно-стенотическое поражение коронарных артерий [1]. Пациенты низкого риска с аортальным стенозом и ишемической болезнью сердца зачастую подвергаются сочетанной операции, включающей протезирование аортального клапана (АК) и коронарное шунтирование [2], тогда как при среднем и высоком риске пациентам все чаще выполняют чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и ТИАК.

В настоящее время в литературе нет единого мнения относительно оптимальной стратегии ЧКВ у пациентов с аортальным стенозом: до, во время или после ТИАК. Однако все больше авторов сообщают о преимуществе выполнения ЧКВ до или во время ТИАК, поскольку после имплантации клапана может быть затруднен доступ к коронарным артериям через его каркас [1, 3, 4]. ЧКВ до ТИАК увеличивает риск кровотечений в связи с двойной дезагрегантной терапией, тогда как одномоментное вмешательство повышает риск контрастиндуцированного повреждения почек.

Отдельные клинические сценарии требуют неотложного одномоментного вмешательства, например вследствие острой обструкции коронарных артерий каркасом клапана или при прогрессировании сердечной недостаточности/кардиогенном шоке у пациентов с декомпенсированным выраженным аортальным стенозом и сниженной фракцией выброса.

В настоящей работе представлен случай успешного лечения пациента с острым инфарктом миокарда и выраженным аортальным стенозом с низкой фракцией выброса.

Клинический случай

Мужчина 72 лет поступил в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Хабаровск) с жалобами на одышку, давящие боли за грудиной при незначительной физической нагрузке (ходьба до 100–150 м), купирующиеся в покое, нитроспреем.

Из анамнеза известно, что пациент длительное время страдает артериальной гипертензией, в 2018 г. перенес острый инфаркт миокарда. В последующем неоднократно перенес стентирование коронарных артерий. По данным трансторакальной эхокардиографии был выявлен выраженный аортальный стеноз (максимальный градиент 93 мм рт. ст.) со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса по Simpson 31%).

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая. Положение больного активное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Подкожно-жировая клетчатка развита удовлетворительно. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа несколько увеличена. Частота дыхательных движений 17 в мин. Грудная клетка нормостеническая. При аускультации легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Область сердца визуально не изменена. Аускульта-

тивно грубый систолический шум на аорте. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Артериальное давление слева 130/80 мм рт. ст., справа 130/80 мм рт. ст. Частота пульса 74 уд/мин. Тип пульса ритмичный. Печень не увеличена. Мочеиспускание: дизурических явлений нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Инструментальные методы обследования

Электрокардиография: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 75 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Вторичные изменения в миокарде. з. Т «–/+» в V5–V6 I aVL II III aVF (ПИКС 2018 г.).

Трансторакальная эхокардиография: конечный диастолический объем ЛЖ 214 мл, конечный систолический объем ЛЖ 148 мл, ударный объем ЛЖ 66 мл, фракция выброса ЛЖ по Simpson 30,8%. Аортальный клапан двухстворчатый, створки кальцинированы, выраженный стеноз; эффективная площадь отверстия АК 0,7 см^2; максимальный систолический градиент 93 мм рт. ст., средний систолический градиент 52 мм рт. ст., аортальная недостаточность 2-й степени. Систолическое давление в легочной артерии 49 мм рт. ст.

Материалы истории болезни обсуждены с ведущими специалистами ФЦССХ с участием сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, рентген-хирурга, анестезиолога-реаниматолога (heart team). Учитывая высокий риск «открытого» сочетанного оперативного вмешательства (EuroScore II 4,61%), принято решение о транскатетерном протезировании АК с коронарографией и стентированием коронарных артерий во время процедуры.

Оперативное лечение

На вторые сутки после госпитализации у больного возникла интенсивная давящая боль за грудиной с ухудшением электрокардиографической картины (тахикардия до 130 уд/мин, субэндокардиальная ишемия по переднебоковой стенке ЛЖ). По экстренным показаниям пациент переведен в рентгеноперационную. Выполнена экстренная коронарография: выявлен стеноз устья ствола левой коронарной артерии 80%; стентированные ранее сегменты передней нисходящей и огибающей артерий без значимого поражения; в средней трети передней нисходящей артерии стеноз 50%; хроническая окклюзия правой коронарной артерии (рис. 1, *A, B*). В дистальные отделы передней нисходящей и огибающей артерий заведены проводники. В устье ствола левой коронарной артерии имплантирован стент Promus Premier 4,0 × 12,0 мм, по данным коронарографии определено неполное покрытие устья ствола левой коронарной артерии. Дополнительно имплантирован стент Promus Premier 4,0 × 8,0 мм. Постдилатация некомплайнсными баллонами 4,5 × 6,0 и 5,0 × 12,0 мм (рис. 1, *C*). Во время оперативного лечения возник пароксизм желудочковой тахикардии с частотой сердечных сокращений 180 уд/мин длительностью до 40 сек., купирован спонтанно, эпизоды синусовой брадикардии до 35 в мин, ускоренного идиовентрикулярного ритма, нестабильность гемодинамики (снижение инвазивного артериального давления до 60\40 мм рт. ст.), десатурации до 80%, что потребовало интубации трахеи, перевода на искусственную вентиляцию легких, вазопрессорной поддержки норадреналином и адреналином. Имплантирован временный эндокардиальный электрод, проведен монтаж системы наружного электрокардиостимулятора для стабилизации гемодинамики, через правую общую бедренную артерию в нисходящую грудную аорту установлен внутриаортальный баллонный контрпульсатор.

Однако, несмотря на реваскуляризацию и внутриаортальную баллонную контрпульсацию, состояние больного оставалось крайне тяжелым, с нестабильной гемодинамикой и клиникой отека легких.

На контрольной электрокардиографии в динамике – уменьшение степени депрессии сегмента ST в переднебоковых отведениях. По данным чреспищеводной эхокардиографии: выраженный диффузный гипокинез ЛЖ (передней стенки, перегородочных и боковых сегментов), аортальная недостаточность до 2-й степени на фоне выраженного стеноза АК, митральная недостаточность 2-й степени, фракция выброса ЛЖ по Simpson 16%.

В экстренном порядке собран консилиум ведущих специалистов центра, принято решение об экстренном транскатетерном протезировании АК. Выполнена пункция и катетеризация левой бедренной вены для страховочного искусственного кровообращения. Левосторонняя передняя торакотомия в 5-м межреберье. К миокарду ЛЖ подшиты электроды для временной электрокардиостимуляции. На верхушку ЛЖ наложены два П-шва на

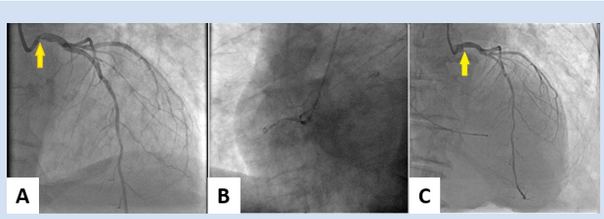


Рисунок 1. Коронарография: *A* – стеноз устья ствола левой коронарной артерии 80% (желтая стрелка); *B* – окклюзия правой коронарной артерии; *C* – ствол левой коронарной артерии после имплантации стентов (желтая стрелка)

Figure 1. Coronarography: *A* – 80% left main coronary artery stenosis (indicated by yellow arrow); *B* – right coronary artery occlusion; *C* – stents in left main coronary artery (indicated by yellow arrow)

фетровых прокладках нитью пролен 2/0. Под контролем ангиографии и чреспищеводной эхокардиографии выполнена баллонная вальвулопластика, затем – имплантация транскатетерного клапана «МедЛаб-КТ» № 27 («МедИнж», Россия) (рис. 2). Контроль ангиографии: значимой парапротезной регургитации нет, положение клапана корректное. Система доставки транскатетерного клапана удалена. П-швы в области верхушки ЛЖ затянуты. По данным контрольной эхокардиографии глубина имплантации протеза АК 3 мм, максимальный градиент 15 мм рт. ст., небольшая парапротезная фистула 2 мм с регургитацией 1-й степени, фракция выброса ЛЖ 33%. Пациент транспортирован в отделение реанимации.

Послеоперационный период

Пациент экстубирован через 10 ч после операции, в течение двух суток для поддержания гемодинамики требовалась инфузия норадреналина со скоростью 0,04 мкг/кг/мин, допамина 4 мкг/кг/мин. Внутриаортальный баллонный контрпульсатор и дренажи из грудной клетки удалены на вторые сутки после операции.

В дальнейшем послеоперационный период протекало преимущественно гладко, с умеренными явлениями дыхательной недостаточности, пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 12-е сутки после оперативного лечения.

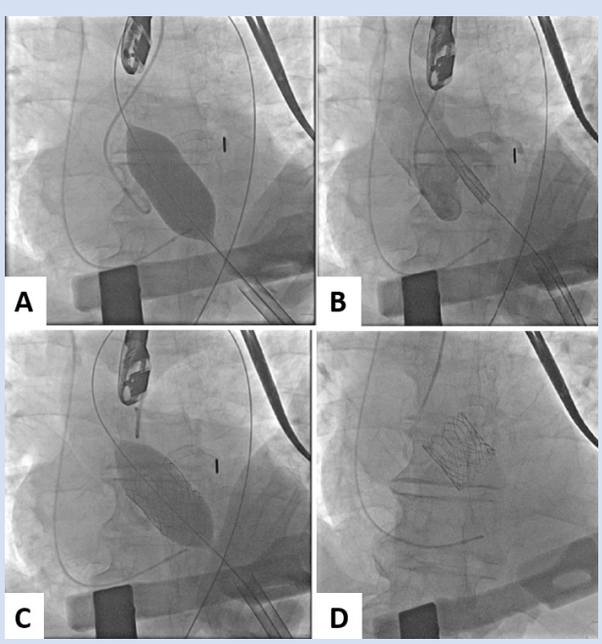


Рисунок 2. Этапы трансапикальной имплантации протеза аортального клапана «МедЛаб-КТ»№ 27: *A* – дилатация аортального клапана баллоном; *B* – позиционирование протеза клапана; *C* – имплантация баллонорасширяемого клапана; *D* – имплантированный протез аортального клапана

Figure 2. Stages of transapical implantation of the MedLab-CT aortic valve prosthesis No.27: *A* – balloon dilatation of the aortic valve; *B* – positioning of the valve prosthesis; *C* – implantation of the balloon-expandable valve; *D* – implanted aortic valve prosthesis

Больной подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Обсуждение

В данной работе мы представили случай успешного экстренного стентирования ствола левой коронарной артерии и транскатетерного трансапикального протезирования АК у пациента с острым инфарктом миокарда на фоне многососудистого поражения коронарных артерий и выраженным аортальным стенозом с низкой фракцией выброса ЛЖ. В доступной литературе мы не нашли сообщений, аналогичных описанному нами клиническому случаю. В некоторых исследованиях сообщается об успешной экстренной ТИАК у пациентов с выраженным декомпенсированным аортальным стенозом. Так, по данным японского национального регистра ТИАК [5], включающего более 25 тыс. пациентов, частота экстренного транскатетерного протезирования АК составляет 2,3% (n = 587), при этом в 37% случаев отмечено значимое поражение коронарных артерий, но ЧКВ не выполнялось. Большинство авторов сообщают о более высоком уровне госпитальной и отдаленной смертности по сравнению с плановой ТИАК [5–7].

В других публикациях сообщается о коронарогенных осложнениях плановой ТИАК, что диктует необходимость экстренного вмешательства на коронарном русле [8].

Вопрос о тактике лечения при наличии у пациента значимого коронарного поражения и выраженного аортального стеноза остается предметом дискуссий [1, 3]. ЧКВ до ТИАК, по данным исследований, сопровождается более высоким риском кровотечений. Одномоментное вмешательство несет более высокие риски острого почечного повреждения. Сотрудники ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Хабаровск) являются сторонниками сочетанного вмешательства, поэтому во время процедуры ТИАК до основного этапа выполняют контрольную коронарографию. При наличии значимого стеноза крупных коронарных артерий сначала проводят ЧКВ, а затем имплантируют клапан [9]. При высоком риске развития почечной недостаточности первым этапом выполняют ЧКВ.

Важно отметить, несмотря на то что интервенционные стратегии при аортальном стенозе планируются до наступления декомпенсации, у некоторых пациентов симптомы могут быстро прогрессировать. Это особенно характерно для пациентов с ишемической болезнью сердца и аортальным стенозом. В представленном клиническом случае пациент готовился к плановой имплантации АК и коронарографии, в течение двух суток нахождения в стационаре был клиническим стабильным. Появление клиники острого инфаркта миокарда побудило к выполнению экстренной коронарографии и

стентированию ствола левой коронарной артерии. Однако в связи с наличием выраженного аортального стеноза на фоне сниженной фракции выброса ЛЖ ЧКВ и внутриаортальная баллонная контрпульсация не принесли ожидаемого клинического улучшения. В связи с этим «сердечной» командой принято единственно верное решение об экстренной ТИАК, что в итоге привело к успеху.

Заключение

Лечение пациентов с острым инфарктом миокарда и декомпенсированным выраженным аортальным стенозом на фоне сниженной фракции выброса левого желудочка представляет собой сложную задачу. В описанном случае рентген-хирург, сердечно-сосудистый хирург, а также анестезиолог сыграли важную роль в успехе этого многогранного и сложного вмешательства. Командный подход позволил выполнить экстренное стентирование ствола левой коронарной артерии и транскатетерную трансапикальную имплантацию аортального клапана, что обеспечило положительный исход.

Конфликт интересов

Е.Е. Кобзев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Е. Воробьева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Россейкин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кобзев Евгений Евгеньевич, врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск), Хабаровск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3628-1743

Воробьева Марина Евгеньевна, врач-кардиолог кардиохирургического отделения № 2 федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск), Хабаровск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-2279-5805

Россейкин Евгений Владимирович, доктор медицинских наук главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Хабаровск), Хабаровск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0784-2246

Author Information Form

Kobzev Evgeny E., Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Khabarovsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3628-1743

Vorobieva Marina E., Cardiologist at the Department of Cardiovascular Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Khabarovsk), Khabarovsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-2279-5805

Rosseikin Evgeny V., PhD, Chief Physician, Federal State Budgetary Institution “Federal Center for Cardiovascular Surgery” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Khabarovsk), Khabarovsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0784-2246

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghrair F., Omran J., Thomas J., Gifft K., Allaham H., Eniezat M., Kumar A., Enezate T. Outcomes of concomitant percutaneous coronary interventions and transcatheter aortic valve replacement. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020;5:e284-e289. doi: 10.5114/amsad.2020.103092.

2. Зубарев Д.Д., Хелимский Д.А., Зубарев Д.Д., Хелимский Д.А., Крестьянинов О.В., Гранкин Д.С., Кретов Е.И., Ибрагимов Р.У., Байструков В.И., Ким Е.М., Марченко А.В., Редькин Д.А., Нарышкин И.А., Найденов Р.А., Покушалов Е.А., Караськов А.М. Выбор хирургической тактики при сочетание коронарного атеросклероза со стенозом аортального клапана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;(3):43-51. doi: 10.17802/2306-1278-2016-3-43-51

3. Tran Z., Hadaya J., Downey P., Sanaiha Y., Verma A., Shemin R.J., Benharash P. Staged versus concomitant transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention: A national analysis. JTCVS Open. 2022;10:148-161. doi: 10.1016/j.xjon.2022.02.019.

4. Pasic M., Dreysse S., Unbehaun A., Buz S., Drews T., Klein

C., D'Ancona G., Hetzer R. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;14(4):463-8. doi: 10.1093/icvts/ivr144.

5. Kitahara H., Kumamaru H., Kohsaka S., Yamashita D., Kanda T., Mastuura K., Shimamura K., Matsumiya G., Kobayashi Y. Clinical Outcomes of Urgent or Emergency Transcatheter Aortic Valve Implantation - Insights From the Nationwide Registry of Japan Transcatheter Valve Therapies. Circ J. 2022. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0536.

6. Papadopoulos K., Chrissoheris M., Halapas A., Kourkoveli P., Ozden Tok O., Spargias K. Emergency TAVI in a critically ill patient: A case report. Clin Case Rep. 2020;9(2):1024-1026. doi: 10.1002/ccr3.3732.

7. Bongiovanni D., Kühl C., Bleiziffer S., Stecher L., Poch F., Greif M., Mehilli J., Massberg S., Frey N., Lange R., Laugwitz K.L., Schymik G., Frank D., Kupatt C. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis. Heart. 2018;104(1):23-29. doi: 10.1136/heartjnl-2016-311037.

8. Rouleau S.G., Brady W.J., Koyfman A., Long B. Transcatheter aortic valve replacement complications: A narrative review for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2022;56:77-86. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.042..

9. Кобзев Е.Е., Ходина С.Н., Горностаев А.Н., Кузнецов А.А., Россейкин А.Н. Первый опыт транскатетерной имплантации протеза аортального клапана "МЕДЛАБ-КТ" в Дальневосточном федеральном округе. Дальневосточный медицинский журнал. 2022;1:14-18. doi:10.35177/1994-5191-2022-1-2.

REFERENCES

1. Ghrair F., Omran J., Thomas J., Gifft K., Allaham H., Eniezat M., Kumar A., Enezate T. Outcomes of concomitant percutaneous coronary interventions and transcatheter aortic valve replacement. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020;5:e284-e289. doi: 10.5114/amsad.2020.103092.

2. Zubarev D.D., Khelimskii D.A., Krestyaninov O.V., Grankin D.S., Kretov E.I., Ibragimov R.U., Baistrukov V.I., Kim E.M., Marchenko A.V., Redkin D.A., Naryshkin I.A., Naidenov R.A., Pokushalov E.A., Karaskov A.M.Selection of surgical tactics in combination of coronary atherosclerosis with aortal valve stenosis. Complex problems of cardiovascular diseases. 2016;(3):43-51. doi: 10.17802/2306-1278-2016-3-43-51 (In Russian)

3. Tran Z., Hadaya J., Downey P., Sanaiha Y., Verma A., Shemin R.J., Benharash P. Staged versus concomitant transcatheter aortic valve replacement and percutaneous coronary intervention: A national analysis. JTCVS Open. 2022;10:148-161. doi: 10.1016/j.xjon.2022.02.019.

4. Pasic M., Dreysse S., Unbehaun A., Buz S., Drews T., Klein C., D'Ancona G., Hetzer R. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;14(4):463-8. doi: 10.1093/icvts/ivr144.

5. Kitahara H., Kumamaru H., Kohsaka S., Yamashita D., Kanda T., Mastuura K., Shimamura K., Matsumiya G., Kobayashi Y. Clinical Outcomes of Urgent or Emergency Transcatheter Aortic Valve Implantation - Insights From the Nationwide Registry of Japan Transcatheter Valve Therapies. Circ J. 2022. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0536.

6. Papadopoulos K., Chrissoheris M., Halapas A., Kourkoveli P., Ozden Tok O., Spargias K. Emergency TAVI in a critically ill patient: A case report. Clin Case Rep. 2020;9(2):1024-1026. doi: 10.1002/ccr3.3732.

7. Bongiovanni D., Kühl C., Bleiziffer S., Stecher L., Poch F., Greif M., Mehilli J., Massberg S., Frey N., Lange R., Laugwitz K.L., Schymik G., Frank D., Kupatt C. Emergency treatment of decompensated aortic stenosis. Heart. 2018;104(1):23-29. doi: 10.1136/heartjnl-2016-311037.

8. Rouleau S.G., Brady W.J., Koyfman A., Long B. Transcatheter aortic valve replacement complications: A narrative review for emergency clinicians. Am J Emerg Med. 2022;56:77-86. doi: 10.1016/j.ajem.2022.03.042..

9. Kobzev E.E., Khodina S.N., Gornostaev A.A., Kuznetsov A.N., Rosseikin E.V The.first experience of transcatheter implantation of aortic valve prosthesis "MedLab-KT" in the Far Eastern Federal District Far Eastern Medical Journal. 2022;1:14-18. doi:10.35177/1994-5191-2022-1-2. (In Russian)

Для цитирования: *Кобзев Е.Е., Воробьева М.Е., Россейкин Е.В. Стентирование ствола левой коронарной артерии и трансапикальная имплантация аортального клапана пациенту с острым коронарным синдромом и выраженным аортальным стенозом со сниженной фракцией выброса левого желудочка: клинический случай. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 216-221. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-216-221*

To cite: *Kobzev E.E., Vorobieva M.E., Rosseikin E.V. Left coronary artery stenting and transapical aortic valve implantation in patient with acute coronary syndrome and severe aortic stenosis with reduced left ventricular ejection fraction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 216-221. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-216-221*

УДК 616.12-06:616.8-008.6
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ БАЙКАЛЬСКОЙ И СИБИРСКОЙ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИХ АССОЦИАЦИЙ

Председатели рабочей группы: Ф.И. Белялов[1], А.Н. Сумин[2]
Рабочая группа: Н.П. Гарганеева[3], Н.В. Ларева[4], М.М. Петрова[5], О.В. Петрунько[1], Т.М. Попонина[6], А.Н. Репин[7], В.С. Собенников[8]

[1] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, мкр. Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050; [4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Горького, 39А, Чита, Российская Федерация, 672000; [5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; [6] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050; [7] Научно-исследовательский институт кардиологии - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [8] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003

Конфликт интересов и финансирование — Члены рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки и конфликта интересов.

Ключевые слова — Депрессия • Тревога • Стресс • Депрессивное расстройство • Тревожное расстройство • Посттравматическое стрессовое расстройство • Инфаркт миокарда • Ишемическая болезнь сердца • Фибрилляция предсердий • Внезапная сердечная смерть • Сердечная недостаточность • Артериальная гипертензия • Рекомендации

MENTAL DISORDERS AND CARDIOVASCULAR DISEASES: GUIDELINES OF THE BAIKAL PSYCHOSOMATIC ASSOCIATION AND THE SIBERIAN PSYCHOSOMATIC ASSOCIATION

Chairmen of the Working Group: F.I. Belialov[1], A.N. Sumin[2]
Working group: N.P. Garganeeva[3], N.V. Lareva[4], M.M. Petrova[5], O.V. Petrunko[1], T.M. Poponina[6], A.N. Repin[7], V.S. Sobennikov[8]

[1] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education), 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russian Federation, 664049; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation, 634050; [4] Chita State Medical Academy, 39A, Gorky St., Chita, Russian Federation,

Для корреспонденции: *Фарид Исмагильевич Белялов, fbelyalov@mail.ru; адрес: мкр. Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049*
Corresponding author: *Farid I. Belyalov, fbelyalov@mail.ru; address: 100, Yubileyniy, Irkutsk, Russian Federation, 664049*

672000; [5] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; [6] Federal State Funded Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634050; [7] Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Kievskaya St., 111A, Tomsk, Russian Federation, 634012; [8] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003

Conflict of interest and financing The members of the working group confirmed no conflict of interest or financial support.

Keywords Depression • Anxiety • Stress • Depressive disorder • Anxiety disorder • Post-traumatic stress disorder • Myocardial infarction • Coronary heart disease • Atrial fibrillation • Sudden cardiac death • Heart failure • Hypertension • Guideline

Оглавление

1. Методология создания рекомендаций ... 223
2. Актуальность проблемы ... 224
3. Организация психиатрической помощи пациентам с соматическими заболеваниями ... 225
4. Диагностика психических расстройств ... 226
5. Лечение психических расстройств ... 227
5.1. Психофармакотерапия ... 228
6. Психические расстройства ... 230
6.1. Тревожные расстройства ... 230
6.2. Депрессивные расстройства ... 231
6.3. Расстройства, связанные со стрессом ... 233
6.4. Когнитивные расстройства ... 234
7. Болезни сердца и психические расстройства ... 235
7.1. Инфаркт миокарда ... 235
7.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца ... 236
7.3. Аритмии сердца ... 237
7.4. Артериальная гипертензия ... 239
7.5. Хроническая сердечная недостаточность ... 240
8. Нерешенные проблемы и обновление рекомендаций ... 241
Список литературы ... 241

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИОЗСН – ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методология создания рекомендаций

Экспертами Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению распространенных психических расстройств у пациентов с частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Положения документа основаны на данных наиболее надежных научных исследований, последней версии руководства Всемирной организации здравоохранения для неспециализированных медицинских учреждений и рекомендациях авторитетных медицинских обществ [1–15].

Необходимость создания настоящих рекомендаций обусловлена с тем, что существующие не в полной мере удовлетворяют требованиям современной практики лечения психических расстройства у пациентов с ССЗ в условиях российского здравоохранения. Более детально вопросы диагностики и лечения психических расстройств рассмотрены в рекомендациях Российского общества психиатров и других авторитетных психиатрических обществ. Известные руководства по психосоматике включают более системное освещение проблемы, но не соответствуют требованиям клинических рекомен-

даций с оценкой класса и степени доказанности важных положений [16–20].

Следует также учитывать, что стремительное обновление научных медицинских знаний, включая систематику болезней, возможности более точной диагностики и эффективного лечения заболеваний приводят к необходимости опираться на современные исследования.

Среди большого числа психических расстройств в данных рекомендациях представлены в основном исследования, посвященные тревожным, депрессивным, стрессовым и когнитивным расстройствам, которые лучше изучены, демонстрируют эффективные методы лечения и более актуальны для врачей непсихиатрических специальностей.

Описания психических расстройств основаны на Международной классификации болезней 11-го пересмотра, в которой использованы последние достижения психиатрической науки, валидизированные в многочисленных глобальных исследованиях [21–23].

В большинстве исследований оценка психического состояния проводилась с помощью только психометрических шкал, позволяющих количественно оценить выраженность психических симптомов (тревоги, депрессии). Существенно более точны и значимы для практики исследования психических расстройств с использованием структурированного или полуструктурированного опроса пациентов и критериев психических расстройств [24].

Разработчиками применены общепринятые и простые критерии уровней убедительности рекомендаций и достоверности доказательств Европейского общества кардиологов, также используемые в рекомендациях Российского кардиологического общества (табл. 1, 2). В настоящее время основная часть психосоматических знаний и положений клинических рекомендаций основана на данных недостаточно надежных наблюдательных исследований.

Важно отметить, что научные исследования имеют многочисленные ограничения, поэтому в клинической практике могут встречаться случаи, когда более эффективным и безопасным может быть лечение, отличное от рекомендованного.

Настоящие клинические рекомендации ориентированы на кардиологов, терапевтов, психиатров и врачей других специальностей, оказывающих помощь пациентам с ССЗ в амбулаторных и стационарных лечебных учреждениях.

Обновление клинических рекомендаций планируется с периодичностью в три года или чаще при появлении новой важной информации о более эффективном лечении заболеваний.

2. Актуальность проблемы

Большое число исследований продемонстрировало высокую частоту психических расстройств и их негативное влияние на течение ССЗ (табл. 3). По данным крупных наблюдательных исследований депрессия регистрируется у 16–23%, тревога – у 18–29% пациентов с ССЗ [25–27]. Глобальный метаанализ более ста отобранных исследований показал наличие депрессии, тревоги и стресса у 31, 33 и 58% пациентов с заболеваниями сердца соответственно [28].

По данным метаанализа 15 недавних исследований, психологический дистресс (депрессия, тревога, психосоциальный стресс) ассоциирован с повышением риска развития ССЗ на 28% [29]. В исследовании NESDA депрессивное расстройство, изолированно или в сочетании с тревожным расстройством, сопровождалось увеличением риска ССЗ в 2,3 и 2,9 раза соответственно [30]. Наличие депрессии у пациентов с ССЗ было связано с возрастанием частоты госпитализаций или смерти в

Таблица 1. Класс рекомендаций

Класс	Характеристика	Формулировка
I	Доказано, что данный вид диагностики или лечения полезен и эффективен	Рекомендовано, показано
IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности данного вида диагностики или лечения	Целесообразно применять
IIb	Существующие доказательства/мнения менее убедительно подтверждают пользу/эффективность данного вида данного вида диагностики или лечения	Можно применять
III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид диагностики или лечения бесполезен/неэффективен, а в ряде случаев может быть вреден	Применять не рекомендуется

Таблица 2. Уровень доказательности

Уровень	Характеристика
A	Данные нескольких рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших, ретроспективных исследований, регистров

2,6 раза [31]. Также показано негативное влияние депрессии и тревоги на трудоспособность: в крупном американском исследовании ограничение активности пациентов с ССЗ с выраженным психическим дистрессом и без него составило 78 и 47% соответственно [32]. По данным исследования Global Burden of Disease, депрессивное расстройство обусловило 3% потерянных лет жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [33].

Важный вклад психологического дистресса в снижение качества жизни выявлен у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС [34, 35].

По сравнению с психическим благополучием наличие легкого, умеренного и выраженного психологического дистресса ассоциировалось с повышением общей смертности (в 1,1, 1,3 и 1,5 раза) и аналогичной тенденцией для сердечно-сосудистой смертности [36]. Также наблюдательные исследования обнаружили положительную связь тревожных, депрессивных и стрессовых симптомов и расстройств с общей и сердечно-сосудистой смертностью [37–41].

Психические расстройства могут существенно увеличить затраты ресурсов здравоохранения. Исследование CODE показало, что наличие персистирующей тревоги повысило затраты здравоохранения почти на 40% [45]. Депрессия увеличивает частоту обращений за первичной помощью и госпитализаций как у пациентов после инфаркта миокарда, так с несердечными болями в груди [42]. В то же время когнитивно-поведенческая терапия депрессии может снизить затраты ресурсов здравоохранения на лечение пациентов с ССЗ [43].

Важно также учитывать, что психологический дистресс уменьшает приверженность к медикаментозному лечению у пациентов с ССЗ [47–50].

3. Организация психиатрической помощи пациентам с соматическими заболеваниями

Общие подходы в организация психиатрической помощи пациентам с соматическими болезнями представлены в табл. 4.

Лечение пациентов с соматическими болезнями и выраженными психическими расстройствами более эффективно проводить совместно интернисту и психиатру в условиях системы общемедицинской лечебной помощи [1]. Рандомизированное сравнение двух основных моделей взаимодействия интернистов и психиатров показало, что лечение пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами интернистом под контролем психиатра (партнерская модель) эффективнее консультативной поддержки психиатра и стандартного лечения [51, 52].

Полезной моделью организации помощи может быть мультидисциплинарная команда, включающая кардиолога, психиатра и психотерапевта, подготовленных для лечения коморбидных психических расстройств и ССЗ, деятельность которой может быть реализована в крупных многопрофильных лечебных учреждениях [54]. Целесообразность активного участия интернистов в ведении пациентов с психическими расстройствами связана с тем, что в большинстве случаев такие больные обращаются не в специализированные психиатрические, а в непрофильные медицинские учреждения. Возможности психиатрической службы в отечествен-

Таблица 3. Связи психических расстройств с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Рекомендация	Класс	Уровень
Депрессия, тревога и стресс часто встречаются у пациентов с ССЗ [25–28]	I	B
Депрессия и тревога увеличивают частоту и тяжесть, ухудшают прогноз ССЗ, снижают трудоспособность и качество жизни	IIa	B
Психологический дистресс, тревога и депрессия ассоциируются с повышением общей и сердечно-сосудистой смертности [36–41]	IIa	B
Пациенты с тревогой и депрессией чаще посещают врачей-непсихиатров и госпитализируются с соматическими болезнями, увеличивают расход медицинских ресурсов [42–46]	IIa	B
Депрессия и тревога ассоциируются со снижением приверженности медикаментозному лечению [47–50]	IIa	B

Таблица 4. Организация психиатрической помощи пациентам с соматическими заболеваниями

Рекомендация	Класс	Уровень
Диагностику и лечение выраженных психических расстройств у пациентов с соматическими болезнями наиболее эффективно осуществлять психосоматической команде с участием психиатра и интерниста [1, 51–54]	I	B
Пациентов с психотическими симптомами (бред, галлюцинации), суицидальными мыслями или попытками, выраженным психомоторным возбуждением, делирием, отсутствием эффекта психотропного лечения следует направить на консультацию к психиатру [1, 55–57]	I	B
Диагностику и лечение нетяжелых тревожных и депрессивных расстройств легкой и средней степени тяжести могут проводить подготовленные интернисты, прошедшие специализированное обучение [1, 58–62]	IIa	B

ных общемедицинских лечебных учреждениях ограничены, что приводит к необходимости направлять пациентов на консультацию психиатра в психоневрологический диспансер.

Следует учитывать, что среди населения распространено стойкое предубеждение перед консультацией психиатра, включая опасения в ограничении трудоустройства и получения разрешительных документов [63]. Поэтому во многих странах врачи-интернисты, прошедшие соответствующую профессиональную подготовку, выявляют и лечат большинство пациентов с депрессивными, тревожными и обусловленными стрессом расстройствами [58, 62].

В исследованиях продемонстрирована достаточная эффективность лечения ряда психических расстройств врачами в общей медицинской практике даже по сравнению с психиатрами [59–61].

Необходимо направить пациента на консультацию к психиатру в случаях наличия психотических симптомов (бред, галлюцинации), суицидальных мыслей или попыток, выраженного психомоторного возбуждения, делирия, отсутствия эффекта психотропного лечения.

4. Диагностика психических расстройств

Диагностика психических расстройств осуществляется с помощью опроса с использованием общепринятых диагностических критериев психических расстройств в международной классификации болезней (табл. 5).

Наличие психического расстройства можно предположить по ряду клинических признаков: нехарактерные для соматической болезни симптомы, лабильность проявлений, несоответствие интенсивности жалоб и тяжести соматической болезни, особенности поведения, неэффективность соматотропного лечения. Важно исключить у пациента соматические заболевания (включая стертые и атипичные формы), способные вызывать вторичные психические нарушения, с помощью соответствующего лабораторного и инструментального обследования, в том числе оценки общего анализа крови, трансаминаз, креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации, тиреотропного гормона, теста на вирус иммунодефицита человека. В случае острых ССЗ у многих пациентов частота симптомов тревоги и депрессии снижается со временем, что указывает на стрессовую природу расстройства адаптации [80].

Психометрические шкалы могут использоваться для быстрого выявления симптомов тревоги и депрессии с минимальными затратами, а также оценки изменений выраженности психических симптомов в ходе терапии [70]. Скрининг тревоги и депрессии позволяет уменьшить симптомы психических расстройств благодаря вовремя назначенному психотропному лечению, выявить пациентов с повышенным риском ССЗ, однако отсутствуют надежные рандомизированные исследования, подтверждающие снижение частоты сердечно-сосудистых событий [29, 65, 66, 76, 77, 81, 82].

Для выявления тревоги и депрессии у пациентов с соматическими болезнями часто используются шкалы HADS, GAD, PHQ, валидизированные для российской популяции [67–69, 71–73, 83]. Также шкала HADS подтвердила хорошую способность оценивать выраженность симптомов депрессии и тревоги у пациентов с заболеваниями сердца [74]. Заслуживает внимания краткая шкала PHQ-4, включающая по два вопроса из шкал GAD-2 и PHQ-2, валидизированных в общеврачебной практике [84]. Важно учитывать, что результаты тестирования не являются клиническим диагнозом, а лишь указывают на возможность того или иного психического расстройства, наличие которого требует уточнения в ходе клинического опроса.

Использовать скрининговые шкалы для оценки эффективности лечения тревожных и депрессивных расстройств следует с осторожностью и требуется обязательная клиническая верификация [78, 79].

Таблица 5. Диагностика психических расстройств в общемедицинской практике

Рекомендация	Класс	Уровень
При наличии характерных клинических признаков или подозрении на аффективное или тревожное расстройство рекомендуется активное выявление симптомов депрессии и тревоги [64–66]	I	C
У пациентов с психическими симптомами следует исключить вторичные эмоциональные расстройства, обусловленные соматическим заболеванием или соматотропным лечением [29-35]	I	C
Диагноз психических расстройств устанавливается с помощью опроса, включающего общепринятые критерии расстройства [22]	I	C
Валидизированные психометрические шкалы могут использоваться для скрининга симптомов тревоги и депрессии, но не заменяют клинической оценки и не позволяют установить диагноз психического расстройства [67–74]	IIa	B
Широкий скрининг депрессивных и тревожных расстройств с помощью шкал позволяет своевременно выявить и при соответствующем лечении уменьшить симптомы депрессии и тревоги [29, 75–77]	IIb	B
Психометрические шкалы могут использоваться для оценки выраженности симптомов тревоги и депрессии в ходе терапии [78–79]	IIb	C

5. Лечение психических расстройств

Лечение психических расстройств обычно проводится с помощью психотропных лекарственных препаратов и психотерапии (табл. 6). Также положительно влияют физическая нагрузка, отказ от курения табака и злоупотребления алкоголем.

Для лечения депрессивных, тревожных и других психических расстройств часто используется когнитивно-поведенческая терапия, наиболее исследованная, продемонстрировавшая эффективность, сопоставимую с психотропными лекарственными препаратами [88]. Роль психотерапевта состоит в том, чтобы выявить и скорректировать неверные мысли пациента и соответствующее деструктивное поведение, которые существенно влияют как на психическое состояние, так и соматические болезни. Проведение психотерапевтического лечения требует соответствующей подготовки и осуществляется психотерапевтом.

Когнитивно-поведенческая терапия позволяет контролировать тревожные и депрессивные расстройства, повышает качество жизни пациентов [107–112]. Осуществление когнитивно-поведенческой терапии с помощью интернета достаточно эффективно в сопоставлении с личным общением, позволяет расширить охват пациентов и снизить затраты [113, 114]. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии для лечения тревоги и депрессии подтверждена у пациентов с ССЗ, но существенно не влияет на течение последних [85–87]. В своей врачебной практике интернистам полезно использовать несложные приемы психотерапии: разъяснение сути соматического заболевания и психологических реакций человека, способов контроля аномальной реакции на стресс, применение элементов когнитивной и поведенческой терапии.

Курение табака тесно и дозозависимо связано с атеросклеротическими ССЗ, включая ИБС, ишемический инсульт, болезнь периферических артерий [89]. Отказ от курения снижает на 43% рецидивы ССЗ и на 39% сердечно-сосудистую смертность, по данным метаанализа рандомизированных исследований [90]. Кроме того, отказ от курения уменьшает риски депрессии и тревоги [91]. Среди методов лечения зависимости от табака в рандомизированных исследованиях показана эффективность когнитивно-поведенческой терапии, вареникли на, цитизина, никотинзаместительной терапии, электронных сигарет, особенно никотинсодержащих [93–96].

В рандомизированном исследовании EAGLES не выявлено повышения риска ССЗ при лечении зависимости от табака вареникли ном и никотинсодержащими препаратами [92].

Хотя в ряде наблюдательных исследований было показано, что небольшое потребление алкоголя (до 100 г алкоголя в неделю) может снизить риски ССЗ, авторы более надежного исследования с генетической рандомизацией связывают прием даже небольших количеств алкоголя с повышением риска [97–100]. Также показано, что умеренное потребление алкоголя может по-разному влиять на ССЗ – снизить риск инфаркта миокарда и повысить риск геморрагических инсультов [115–116].

Хорошо известно, что физические нагрузки эффективно предупреждают развитие атеросклеротических ССЗ. Вместе с тем регулярные физические аэробные и анаэробные нагрузки могут помочь в контроле симптомов депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [101–105]. В метаанализе проспективных наблюдательных исследований физические нагрузки, эквивалентные 2,5 ч быстрой ходьбы в неделю, снижали почти на четверть риск появления симптомов депрессии и депрессивного расстройства [117].

Профилактика психических расстройств включает укрепление общего здоровья населения (методы контроля стресса, физические нагрузки), систему ранней диагностики и предупреждение обострения психических расстройств, психическую реабилитацию больных и инвалидов с соматическими болезнями (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, рак и т. д.). Важное

Таблица 6. Рекомендации по лечению психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Рекомендация	Класс	Уровень
Для лечения депрессивных и тревожных расстройств рекомендуется использовать когнитивно-поведенческую терапию, которая уменьшает симптомы тревоги и депрессии, улучшает качество жизни, в том числе пациентов с ССЗ [85–88]	I	B
Пациентам с наличием или повышенным риском ССЗ рекомендуется отказ от табака для снижения риска сердечно-сосудистых болезней и смерти, улучшения психического состояния [89–91]	I	A
Для лечения зависимости от табака эффективны когнитивно-поведенческая терапия, вареникли н, цитизин, никотинзаместительная терапия, электронные сигареты [92–96]	I	A
Пациентам с наличием или повышенным риском ССЗ рекомендуется ограничить потребление алкоголя [97–100]	IIa	B
Физические нагрузки снижают риски ССЗ, а также выраженность тревоги, депрессии и посттравматического стрессового расстройства [101–105]	IIa	B
Психотерапия тревоги и депрессии может снизить риск сердечно-сосудистых событий [85–87, 106]	IIb	B

значение для снижения стресс-индуцированных и вторичных психических расстройств, повышения качества жизни имеет эффективное лечение ССЗ.

5.1. Психофармакотерапия

Медикаментозное лечение является основным методом лечения большинства психических расстройств (табл. 7). При легких формах психических расстройств в случаях неприятия пациентом психофармакотерапии возможно использование фитопрепаратов с установленным противотревожным и антидепрессивным эффектами [126–129].

Для повышения приверженности лечению следует обсудить с пациентом цели лечения, наиболее частые побочные эффекты, необходимость регулярного приема препаратов, постепенность развития терапевтического эффекта антидепрессантов, возможность синдрома отмены при резком прекращении приема.

При назначении психотропных препаратов пациентам с ССЗ следует учесть повышение лекарственных рисков сердечно-сосудистых событий и учесть неблагоприятные лекарственные взаимодействия [121–122]. Например, трициклические антидепрессанты, циталопрам, эсциталопрам, гидроксизин, некоторые антипсихотики, наряду с антиаритмиками IA класса, амиодароном и соталолом, могут существенно увеличить интервал QTc и риск опасных желудочковых аритмий [123–125]. Рекомендуемая длительность психофармакотерапии нередко составляет от 6 до 12 мес. и более после достижения терапевтических целей лечения для стабилизации эффекта и профилактики рецидивов.

Антидепрессанты являются наиболее широко применяемыми психотропными препаратами для лечения психических расстройств (табл. 8, 9).

Таблица 7. Медикаментозное лечение психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Рекомендация	Класс	Уровень
Психотропные лекарственные препараты являются основным методом терапии большинства психических расстройств [1, 2, 4, 5]	I	C
При использовании психотропных препаратов у пациентов с ССЗ важно учитывать негативное влияние психофармакотерапии на сердечно-сосудистые риски и смертность, предпочесть безопасные лекарственные препараты, титровать и не превышать допустимые дозы [118–120]	I	C
При сочетании лекарственных препаратов целесообразно учитывать возможность усиления неблагоприятных событий и мониторировать негативные сердечно-сосудистые риски психотропных препаратов [121–122]	I	B
Психотропные препараты с наибольшим риском удлинения интервала QT и внезапной сердечной смерти не следует использовать у пациентов с ССЗ [122–125]	III	C

Таблица 8. Рекомендации по использованию антидепрессантов и транквилизаторов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Рекомендация	Класс	Уровень
Антидепрессанты		
Антидепрессанты являются основными препаратами для лечения тревожных и депрессивных расстройств [1, 2, 4, 5]	I	C
Лечение антидепрессантами проводится длительно, а эффективность оценивают не ранее 4 нед. лечения в адекватной дозе [130–132]	I	B
Необходимо оценить риск кровотечений, связанный с приемом СИОЗС или ИОЗСН, особенно при лечении антитромботическими препаратами [133–135]	I	B
Прием СИОЗС, ИОЗСН ассоциируется с повышением риска гипонатриемии, особенно при лечении диуретиками [136–138]	IIa	B
Трициклические антидепрессанты, циталопрам и эсциталопрам удлиняют интервал QTc, повышают риск развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий [125, 139–141]	IIa	B
Снижать дозу антидепрессантов следует медленно в связи с риском рецидивов тревожных и депрессивных расстройств [142]	IIa	B
Риск сердечно-сосудистых событий существенно не различается при использовании разных классов антидепрессантов [143–146]	IIb	B
Транквилизаторы		
Транквилизаторы показаны для ситуационного или непродолжительного (до 1 мес.) контроля тревоги [147]	I	B
Бензодиазепиновые транквилизаторы нельзя использовать для длительного лечения ввиду риска развития толерантности и формирования зависимости [148]	III	B
Не рекомендуется назначение бензодиазепиновых транквилизаторов пожилым и старым пациентам в связи с увеличением риска падений и переломов бедра [149–150]	III	B

У большинства антидепрессантов терапевтический эффект нарастает постепенно и зачастую становится значимым к концу 2–4-й нед. терапии [132]. Даже среди пациентов, которые не ответили на лечение в течение 4 нед., продолжение лечения до 6 и 12 нед. позволяет получить эффективный результат в 29 и 43% случаев [130]. Необходимо проинформировать пациента об особенностях фармакодинамики антидепрессантов, чтобы предупредить неоправданный отказ от лечения при отсутствии быстрого эффекта.

Среди антидепрессантов чаще рекомендуют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), также хорошо изученные в соматической практике и достаточно безопасные. В сравнительных исследованиях надежно не продемонстрирована меньшая частота сердечно-сосудистых рисков при назначении того или иного класса антидепрессантов [143–146, 151].

Препараты, блокирующие обратный захват серотонина (СИОЗС, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)), обладают антиагрегантным действием и, соответственно, усиливают риск кровотечений, особенно при использовании антитромботических лекарств [133, 134]. Так, при совместном использовании СИОЗС и оральных антикоагулянтов риск больших кровотечений увеличился на треть по сравнению с принимавшими только антидепрессанты [135].

Важно учитывать риск гипонатриемии у пациентов, принимающих СИОЗС или ИОЗСН, особенно при лечении диуретиками [136–138]. Например, лечение даже небольшими дозами тиазидов у пациентов с артериальной гипертензией сопровождается развитием гипонатриемии почти у 4% больных [152].

При назначении трициклических антидепрессантов следует опасаться ортостатической гипотензии, нарушения сердечной проводимости, повышения риска других сердечно-сосудистых событий [153]. Кроме того, трициклические антидепрессанты, наряду с циталопрамом и эсциталопрамом, могут существенно увеличить интервал QTc [139–141]. Следует учитывать дозозависимое влияние лекарственных препаратов на интервал QTc.

Терапия антидепрессантами проводится длительно, а в отдельных случаях может продолжаться неопределенно долго. При стабильном состоянии отмена терапии проводится постепенно (обычно до 1 мес.), снижение дозировок осуществляется под контролем врача в связи с возможным риском обострении расстройств или возникновения синдрома отмены [142].

Транквилизаторы. Среди противотревожных лекарств наиболее распространены бензодиазепиновые препараты (табл. 8, 10). Наряду с бензодиазепинами в клинической практике применяют небензодиазепиновые препараты, обладающие

Таблица 9. Классификация антидепрессантов

Группа	Название	Суточная доза, мг
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25–150
	Имипрамин	25–150
	Кломипрамин	25–150
	Пипофезин	50–200
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Сертралин	50–200
	Пароксетин	20–40
	Флувоксамин	50–200
	Флуоксетин	20–40
	Циталопрам	20–40
	Эсциталопрам	5–20
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Венлафаксин	37,5–225
	Дулоксетин	60–120
	Милнаципран	100–150
Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы	Пирлиндол	75–150
Норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты	Миансерин	30–60
	Миртазапин	15–45
Препараты других групп	Агомелатин	25–50
	Вортиоксетин	5–20
	Тразодон	50–300

Таблица 10. Классификация транквилизаторов

Группа	Название	Суточная доза, мг
Бензодиазепины	Алпразолам	0,75 –4
	Диазепам	2–20
	Лоразепам	2–4
	Оксазепам	10–50
	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5–2
	Тофизопам	50–300
Другие препараты	Буспирон	20–60
	Гидроксизин	25–100
	Тетраметилтетразабициклооктандион	500–1 500
	Фабомотизол	30–60
	Этифоксин	150–200

минимальным риском физической зависимости и передозировки, пригодные для более длительной терапии.

При лечении тревожных расстройств эффект обычно развивается в первые дни, но нередко встречаются случаи достижения значимого результата на 7–10-й день. В отличие от антидепрессантов при длительном применении бензодиазепиновых транквилизаторов возможно формирование физиологической зависимости с синдромом отмены. Прием бензодиазепинов более 1 мес. привел к появлению зависимости у 47% пациентов, поэтому не рекомендует принимать транквилизаторы непрерывно более 3–4 нед. [148].

Для соматических больных характерна повышенная чувствительность к препаратам, поэтому лечение начинают с малых доз (например, диазепам 2,5–5 мг/сут). Отсутствие противотревожного эффекта лекарственных препаратов заставляет подумать об уточнении диагноза первичной тревоги. В исследованиях убедительно не показана независимая связь между приемом бензодиазепинов, с одной стороны, и снижением когнитивных функций и деменцией, с другой [154–156].

Антипсихотики, кроме подавления психотических симптомов, могут ослабить тревогу, улучшить сон, уменьшить боли, рвоту, гипертермию, кожный зуд, симптомы телесного дистресса.

Интернисты чаще используют менее активные и более безопасные антипсихотики (например, алимемазин) (табл. 11).

Длительное применение антипсихотиков у пациентов с соматическими заболеваниями требует учета влияния препаратов на факторы сердечно-сосудистого риска (табл. 12). Найдена связь приема антипсихотиков с повышением риска общей и внезапной смерти, желудочковых аритмий, ассоциированных с удлинением QT-интервала, инфаркта миокарда [157–162].

Таблица 11. Классификация антипсихотиков

Группа	Название	Суточная доза, мг
Типичные антипсихотики (нейролептики, 1-е поколение)	Алимемазин	5–30
	Галоперидол	1,5–15
	Сульпирид	50–300
	Тиоридазин	25–100
	Хлорпротиксен	15–150
Атипичные антипсихотики	Арипипразол	5–15
	Кветиапин	25–300
	Оланзапин	20–60
	Рисперидон	2–4

6. Психические расстройства

6.1. Тревожные расстройства

Тревожные расстройства выявляются у 16% пациентов в амбулаторной практике [168]. Рекомендации по диагностике и лечению тревожных расстройств представлены в табл. 13.

Расстройства, связанные с тревогой и страхом, характеризуются чрезмерным переживанием страха и тревоги и соответствующими нарушениями поведения, при этом симптомы настолько выражены, что приводят к значительному дистрессу или нарушениям в личной семейной, социальной, учебной профессиональной и других важных сферах функционирования [22].

Среди тревожных расстройств часто встречаются паническое и генерализованное тревожное расстройства. Паническое расстройство характеризуется повторяющимися приступами паники, которые не ограничиваются конкретными стимулами или ситуациями. Панические приступы являются отдельными эпизодами, для которых свойственно быстрое и одновременное появление нескольких типичных симптомов (например, учащение сердцебиения, потливость, нехватка дыхания, боль в

Таблица 12. Неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические эффекты антипсихотиков

Препарат	> массы тела	Риск диабета	> QTc-интервала	Холинолитический эффект	Ортостатическая гипотензия
Алимемазин	+/–	?	+	++	+
Арипипразол	+	+	+/–	+	+
Галоперидол	+	+	++	+	+
Зипрасидон	–	–	+++	++	+
Карипразин	+	++	–	+/–	–
Кветиапин	+++	+	++	+++	++
Клозапин	+++	+++	++	+++	++
Луразидон	+	–	–	–	+/–
Оланзапин	+++	++	++	++	+
Перфеназин	+	++	+	+	+
Рисперидон	++	+	+/++	++	++
Сертиндол	+++	–	+++	+/–	++
Тиоридазин	+	+++	+++	+++	+++

Примечание: *– нет, + редко, ++ иногда, +++ часто, ? данные отсутствуют [163–166, 122].*

груди, тошнота, головокружение, озноб, приливы жара, страх неминуемой смерти) [22].

Генерализованное тревожное расстройство характеризуется наличием выраженных симптомов тревоги, которые длятся на протяжении нескольких месяцев большую часть дней и проявляются либо общими опасениями или значительным беспокойством по поводу различных нежелательных повседневных событий, касающихся семьи, здоровья, финансов, учебы или работы [22].

Для скрининга тревоги можно использовать шкалы, валидизированные у пациентов с ССЗ, например GAD или HADS [174–175]. Скрининг симптомов тревоги позволяет улучшить диагностику тревожных расстройств и при адекватном лечении уменьшить симптомы, однако отсутствуют надежные рандомизированные исследования, поддерживающие такой подход [66, 77, 187].

Для контроля генерализованного тревожного или панического расстройств используют длительное, обычно до года и более, лечение с помощью антидепрессантов, что позволяет снизить частоту обострений и рецидивов заболевания [184–186]. Среди антидепрессантов исследования подтвердили эффективность СИОЗС (сертралин, эсциталопрам, циталопрам, флуоксетин), ИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин), миртазапина, агомелатина, кломипрамина [169, 178, 179, 193]. При неэффективности антидепрессантов может помочь прегабалин в качестве замены или дополнительного препарата [180]. Для длительного лечения тревоги можно использовать буспирон, который меньше вызывает седацию и сонливость, чем бензодиазепины [179–180].

В исследованиях по лечению тревожных расстройств продемонстрирована эффективность когнитивно-поведенческой терапии [107, 109, 169, 170]. Также может быть полезной релаксационная терапия [195]. Хотя эффективность психологического лечение выше, если проводится специалистом, контролю тревоги помогают кратковременные психологические интервенции на основе когнитивно-поведенческого подхода, проводимые врачами общей практики [172]. Физические тренировки также могут уменьшить симптомы тревоги, хотя и уступают в эффективности антидепрессантам [101, 182].

Не доказан эффект краткосрочной терапии бензодиазепинами у пациентов с генерализованной тревогой [191]. Несмотря на достаточный противотревожный эффект, сопоставимый с антидепрессантами, длительный (более 3–4 нед.) прием бензодиазепинов и z-гипнотиков не рекомендуется, поскольку часто развивается зависимость [190, 192]. Тем не менее кратковременное (до 3–7 сут) использование анксиолитиков может быть оправдано при лечении острых и выраженных симптомов тревоги [1, 176, 179].

6.2. Депрессивные расстройства

Рекомендации по диагностике и лечению депрессивных расстройств представлены в табл. 14.

Симптомы депрессии и депрессивные расстройства часто встречаются у пациентов лечебных учреждений, например у 27% амбулаторных больных, что почти в 3 раза выше, чем у здоровых людей [196]. Депрессивные расстройства характеризуются депрессивным настроением (печалью, раздражительностью, чувством пустоты) и потерей ощущения удовольствия, что сопровождается другими когнитивными, поведенческими или нейровегетативны-

Таблица 13. Рекомендации по диагностике и лечению тревожных расстройств

Рекомендация	Класс	Уровень
Для диагностики тревоги следует использовать опрос, включающий критерии тревожных расстройств [5, 22, 167]	I	C
Когнитивно-поведенческая терапия позволяет эффективно контролировать тревожные расстройства [109, 169–172]	I	A
Если психотерапия или психотропные препараты неэффективны у пациентов с тревожным расстройством, следует сменить или комбинировать терапию [173]	I	C
Для скрининга тревоги рекомендуется использовать шкалы, валидизированные у пациентов с ССЗ [174–175]	IIa	B
Медикаментозное лечение генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства проводят с помощью антидепрессантов [1, 5, 167, 169, 176–179]	IIa	B
Физические нагрузки уменьшают симптомы тревоги и могут использоваться в качестве дополнительной терапии тревожных расстройств [181–183]	IIa	B
Лечение антидепрессантами генерализованного тревожного расстройства и панического расстройства проводят длительно [184–186]	IIa	B
Широкий скрининг с помощью шкал может помочь в улучшении диагностики и контроля тревоги [77, 187]	IIb	B
Транквилизаторы могут кратковременно использоваться для уменьшения острых и выраженных симптомов тревоги в отдельных случаях [179, 188, 189]	IIb	B
Бензодиазепиновые транквилизаторы не рекомендуется использовать для длительного лечения тревожных расстройств [190–192]	III	C

ми симптомами, которые в значительной мере нарушают возможность функционирования [22]. Эпизод депрессивного расстройства характеризуется периодом почти ежедневно подавленного настроения и снижения интереса к деятельности, который длится не менее 2 нед. и сопровождается другими симптомами, такими как снижение энергии или усталость, чувства безнадежности, бесполезности, чрезмерной или неуместной вины, повторяющиеся мысли о смерти или самоубийстве, психомоторное возбуждение или заторможенность [22].

Для скрининга пациентов с повышенным риском депрессии можно использовать шкалы, валидизированные у пациентов с ССЗ, например PHQ-9, HADS или BDI-II [216–218]. Сравнение шкал в исследовании UPBEAT-UK показало у пациентов с ИБС лучшее разграничение выраженности симптомов депрессии при использовании шкалы PHQ-9, чем HADS-D, поддержанное C-статистикой 0,95 против 0,88 [216]. Вместе с тем результаты рандомизированных исследований не подтверждают целесообразности широкого использования скрининга симптомов депрессии для выявления и лечения депрессивного расстройства [29, 75, 76, 230–231].

По данным наблюдательных исследований найдена связь симптомов депрессии и депрессивного расстройства с риском развития ССЗ [219–223]. В метаанализе проспективных наблюдательных исследований определена связь депрессии у лиц старшего возраста с повышением риска общей и сердечно-сосудистой смерти [224]. Такая связь может реализовываться через факторы риска ССЗ и плейотропные эффекты генов [233, 234].

Эффективность психотерапии и антидепрессантов в качестве первоначального выбора лечения депрессивного расстройства оказалась сопоставимой [202–204, 206]. Вместе с тем психотерапия реже приводит к отказу от лечения и может быть предпочтительнее у пожилых и стариков. Сочетание психотерапии и антидепрессантов, в сравнении с монотерапией, позволяет эффективнее контролировать депрессии и предупреждать повторные эпизоды, [204, 205, 208]. Так, в рандомизированном исследовании DRD при комбинированном профилактическом лечении (антидепрессанты и когнитивная терапия) риск рецидивов депрессии был на 41% ниже по сравнению с таковым при медикаментозном лечением [207].

Физическая активность уменьшается у пациентов с депрессивным расстройством и ассоциируется с повышением смертности [213]. Метаанализы многих рандомизированных исследований показали эффективность физических тренировок для контроля симптомов депрессии, повышения физических возможностей и качества жизни пациентов, что позволяет рекомендовать их в качестве дополнительного лечения депрессивного расстройства [212–215]. Важно отметить, что эффективность показана для разных видов физических нагрузок (ходьба, бег, силовые нагрузки, йога), а также у пациентов с соматическими болезнями и коморбидной депрессией [212, 235].

Таблица 14. Рекомендации по диагностике и лечению депрессивных расстройств

Рекомендация	Класс	Уровень
Для диагностики депрессии следует использовать опрос, включающий критерии депрессивного расстройства [4, 22]	I	C
У пациентов с текущей депрессией необходимо активно оценить возможность биполярного расстройства с эпизодами гипомании/мании [197–201]	I	B
Когнитивно-поведенческая терапия и антидепрессанты позволяют эффективно контролировать симптомы депрессии [202–204]	I	A
С целью предупреждения повторных эпизодов депрессии используют антидепрессанты и психотерапию [205–208]	I	B
Если антидепрессанты или психотерапия неэффективны для лечения депрессии, следует использовать комбинированную терапию [208–211]	I	B
Физические нагрузки уменьшают симптомы, улучшают физическую активность и качество жизни у пациентов с нетяжелой депрессией [212–215]	IIa	A
Для скрининга депрессии рекомендуется использовать шкалы, валидизированные у пациентов с ССЗ [216–218]	IIa	B
Депрессия ассоциируется с повышенным риском ССЗ [219–224]	IIa	B
Для медикаментозного лечения депрессии у пациентов с ССЗ целесообразно использовать антидепрессанты с минимальным риском сердечно-сосудистых событий [1, 122, 225]	IIa	C
Лечение антидепрессантами депрессивного эпизода проводят длительно (не менее 6 мес. после достижения ремиссии), особенно повторного, а у некоторых пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством поддерживающая терапия может проводиться неопределенно долго [226–229]	IIa	B
Терапия депрессии может повысить приверженность приему лекарственных препаратов для лечения ССЗ [477-481]	IIb	B
Польза широкого скрининга депрессии с помощью шкал для улучшения диагностики и контроля симптомов не доказана [29, 75, 76, 230–232]	III	B

К наиболее изученным и/или с наименьшими рисками сердечно-сосудистых событий относят такие антидепрессанты, как СИОЗС, миртазапин, агомелатин, вортиоксетин [225, 236]. Зачастую не ранее 6 мес. после достижения ремиссии депрессии постепенно (обычно до 1 мес.) отменяют антидепрессанты в связи с риском синдрома отмены при резком прекращении приема препаратов [142]. Так, в рандомизированном исследовании ANTLER у пациентов в общей практике, принимавших более 2 лет антидепрессанты или имевших ≥ 2 депрессивных эпизодов в прошлом, отмена антидепрессанта после длительной ремиссии привела к рецидивам депрессии у 39% больных в течение 4 лет [226]. При отсутствии эффекта антидепрессанта в адекватной дозе и достаточной длительности терапии у пациента с нетяжелой депрессией целесообразно заменить препарат или направить пациента к психиатру. Для лечения резистентных форм депрессии используют комбинацию антидепрессанта с психотерапией, антидепрессантом другого механизма действия, стабилизатором настроения или атипичным антипсихотиком.

У пациентов с текущей депрессией необходимо активно оценить возможность биполярного расстройства с эпизодами гипомании/мании, лечение которого существенно отличается [197, 198, 200]. Метаанализы исследований показали наличие биполярного расстройства у 3–14% лиц с текущей депрессией [199, 201]. Применение антидепрессантов у пациентов с биполярным расстройством может быть неэффективным или вызывать инверсию фазы с развитием симптомов гипомании или мании [237].

6.3. Расстройства, связанные со стрессом

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с расстройствами, вызванными стрессом, представлены в табл. 15.

Стрессовые события, включая жизнеугрожающее заболевание сердца, хирургическое лечение или имплантацию медицинского устройства, могут вызывать или привести к обострению психического расстройства. Расстройство адаптации представляет собой дезадаптивную реакцию на психосоциальный стрессор (озабоченность событием или его последствиями, неспособность адаптироваться к стрессору), которая, как правило, возникает в течение месяца воздействия стрессора [22]. ПТСР формируется после стресса чрезвычайной силы и проявляется повторным переживанием травмы в виде навязчивых воспоминаний и кошмарных сновидений, избеганием мыслей о событии, постоянным ощущением угрозы [22]. Среди населения частота ПТСР составляет 1–7%, а среди участников боевых действий достигает 14–16% [253, 254].

Психотерапия, по данным нескольких метаанализов рандомизированных исследований, может быть более эффективным методом лечения по сравнению с психофармакотерапией [239, 240, 245]. Вместе с тем в рандомизированном исследовании PROGrESS эффективность лечения ПТСР с помощью сертралина, экспозиционной психотерапии и комбинированного подхода оказалась сопоставимой [243]. Медикаментозное лечение ПТСР предпочтительнее в случаях нежелания пациента проводить психотерапию, наличии других показаний к СИОЗС (выраженная депрессия, диссоциация), сохранении стрессора, недостаточного эффекта психотерапии [244]. Умеренный эффект при терапии ПТСР продемонстрирован для СИОСЗ (флуоксетин, сертралин, пароксетин), венлафаксина, в меньшей степени – для миртазапина, амитриптилина, топирамата [246, 248]. Также показана эффективность антипсихотиков рисперидона и кветиапина [247].

Бензодиазепиновые транквилизаторы оказались недостаточно эффективными у пациентов с ПТСР [252]. Для кратковременной коррекции симптомов тревоги можно использовать этифоксин, гидроксизин, буспирон, алимемазин.

Таблица 15. Рекомендации по выявлению и лечению расстройств, обусловленных стрессом

Рекомендация	Класс	Уровень
Для диагностики стрессовых расстройств следует использовать опрос, включающий общепринятые критерии [238]	I	C
Скрининг ПТСР целесообразно проводить у лиц с психическими симптомами, испытавших сильный стресс в прошлом [239]	I	C
Когнитивно-поведенческая терапия, сфокусированная на травме, эффективна для лечения ПТСР [240–242]	I	B
Лечение ПТСР рекомендуется начинать с психотерапии [239–241, 244–245]	IIa	B
Для лечения ПТСР рекомендуется медикаментозная терапия СИОЗС [243–248]	IIa	B
Комбинация психофармакотерапии и психотерапии повышает эффективность медикаментозного лечения ПТСР [240]	IIa	B
Физические нагрузки могут уменьшить симптомы ПТСР и полезны в качестве дополнительной терапии [249–251]	IIb	B
Монотерапия бензодиазепиновыми транквилизаторами недостаточно эффективна у пациентов с ПТСР [252]	III	B

Физические нагрузки также могут уменьшить симптомы ПТСР, особенно в сочетании с психотерапией [249–251].

6.4. Когнитивные расстройства

Рекомендации по выявлению и лечению пациентов с легкими и выраженными нейрокогнитивными расстройствами представлены в табл. 16.

Деменция чаще всего вызывается болезнью Альцгеймера, которая проявляется медленным и неуклонным снижением познавательных функций, включая память, внимание, суждения и т. д. Хорошо известна связь церебральных инсультов и фибрилляции предсердий с когнитивными нарушениями и деменцией. Кроме того, у пациентов с другими ССЗ, включая ИБС [260], сердечную недостаточность и артериальную гипертензию, риск когнитивных нарушений и деменции существенно увеличен [255–258, 275, 276].

Для подтверждения диагноза легких когнитивных нарушений и деменции часто используют несложные критерии National Institute on Aging. С целью скрининга деменции у пациентов с нарушениями памяти можно использовать модифицированный тест Mini-Gog, а для легких когнитивных нарушений – тесты MoCA или MMSE. Также выявить когнитивные нарушения помогают серийный счет, называние месяцев в обратном порядке, повторение цифр, заучивание слов, запоминание предметов или рисунков, повторение поз и жестов, нахождение обобщающего термина или различий между предметами.

В то же время польза широкого скрининга когнитивных нарушений для пожилых и старых пациентов не доказана [262]. С целью исключения соматической природы когнитивных нарушений рекомендовано выполнять анализы крови, включая определение глюкозы, электролитов, трансаминазы, креатинина, гормонов щитовидной железы, уровня витамина B_{12} и фолатов.

При возможных факторах риска необходимы оценка наличия фибрилляции предсердий (электрокардиограмма в покое или при длительном мониторировании), эхокардиография, оценка состояния церебральных сосудов, липидограмма, визуализация головного мозга. Программа многофакторного контроля (диета, физические нагрузки, когнитивные тренировки, мониторинг сосудистых факторов риска) способна стабилизировать или замедлить ухудшение когнитивных функций, по данным рандомизированного исследования FINGER [263]. Также могут быть полезны когнитивные тренировки, когнитивная стимуляция и реабилитация [265–267].

Антихолинэстеразные препараты (ривастигмин, донепезил, галантамин) при легких и умеренных нарушениях, антагонист глутаматных NMDA-рецепторов мемантин при умеренной или выраженной болезни Альцгеймера, а также комбинация этих средств могут временно незначительно улучшить когнитивные и поведенческие симптомы (табл. 17 [268–272]). Донанемаб, содержащий антитела к бета-амилоиду, замедлил прогрессирование деменции у пациентов с ранней болезнью Альцгеймера в рандомизированном исследовании TRAILBLAZER-ALZ 2.

Таблица 17. Препараты базисной терапии деменции

Препарат	Дозирование
Донепезил	5 мг с титрованием через 4 нед. до 10 мг однократно
Галантамин	8 мг с титрованием через 4 нед. до 16 мг однократно
Ривастигмин	1,5 мг дважды с увеличением на 1,5 мг через каждые 2 нед. до 6 мг дважды Пластырь 4,6 мг/сут с увеличением через 4 нед. до 9,5 мг/сут однократно, при хорошей переносимости можно увеличить дозу до 13,3 мг/сут однократно
Мемантин	5 мг с увеличением на 5 мг в нед. до 20 мг однократно

Таблица 16. Рекомендации по диагностике и лечению когнитивных расстройств

Рекомендация	Класс	Уровень
Важно диагностировать деменцию, связанную с цереброваскулярными болезнями и фибрилляцией предсердий, лечение которой существенно отличается	I	C
У пациентов с фибрилляцией предсердий, инсультами и другими ССЗ повышен риск деменции [255–260].	I	B
Необходимо выявлять соматические причины когнитивных нарушений, включая ССЗ	IIa	C
Скрининг когнитивного состояния с помощью шкал позволяет выявить нарушение познавательных функций у пожилых и старых людей, однако польза такого подхода не доказана [261, 262]	IIb	B
Программа многофакторного контроля положительно влияет на темпы снижения когнитивных функций [263–264]	IIb	B
Когнитивные тренировки, стимуляция и реабилитация могут улучшить когнитивные функции [265–268]	IIb	B
Для замедления процесса снижения когнитивных функций рекомендуют ингибиторы ацетилхолинэстеразы и мемантин [269–273]	IIb	C
Влияние ацетилсалициловой кислоты и статинов на замедление скорости снижения познавательных функций убедительно не доказано [277–279]	III	B

Примечание: *ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.*

Предположение, что антиагреганты и статины за счет уменьшения риска цереброваскулярных заболеваний и инсульта снижают риск деменции, особенно сосудистой, не получило надежного подтверждения [277–279].

7. Болезни сердца и психические расстройства

7.1. Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда, обусловленный ишемическим повреждением сердечной мышцы, связан с повышением риска смерти от фибрилляции желудочков, острой сердечной недостаточности или разрыва миокарда. Жизнеопасное острое коронарное заболевание часто ассоциируется с психическими расстройствами (табл. 18).

Нередко у пациентов с инфарктом миокарда выявляются симптомы депрессивных (11–20%), тревожных (9–60%) и посттравматического стрессового (12–19%) расстройств [280–285]. У 6–25% больных инфаркту миокарда могут непосредственно предшествовать острый психоэмоциональный стресс, гнев, тревога [306–309].

Результаты проспективного исследования HUNT 2 показали, что симптомы депрессии и тревоги были связаны с возрастанием риска инфаркта миокарда на 31 и 25% [286]. В другом большом исследовании INTERHEART у людей, испытывавших постоянный стресс, риск инфаркта был увеличен в 2,2 раза [287].

Анализ данных шведского регистра продемонстрировал повышение годовой общей и сердечно-сосудистой смертности в 1,5 раза при наличии психологического дистресса [310]. Постинфарктная депрессия ассоциировалась с независимым повышением риска смерти и сердечно-сосудистых событий на 23 и 12% соответственно [281]. Метаанализ 17 проспективных исследований показал увеличение на 25% риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с тревогой после инфаркта миокарда, в то время как общая смертность не возросла после коррекции влияния коморбидной депрессии [282]. Одними из причин связи депрессии с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью считаются негативное влияние депрессии на поведение пациентов: физическую активность, отказ от курения, приверженность к лечению и участие в программе реабилитации [292]. Важно учитывать, что депрессия значительно ухудшает качество жизни пациентов, а лечение заболевания с помощью антидепрессантов способно его улучшить [293].

Скрининг депрессии у пациентов с инфарктом миокарда помогает выявить пациентов, у которых при лечении антидепрессантами возможно снижение риска сердечно-сосудистых событий, по данным исследований K-DEPACS и EsDEPACS [301]. В то же время в рандомизированном исследовании CODIACS-QoL скрининг депрессии не привел к улучшению качества жизни и времени без депрессии [302].

У пациентов с депрессивным расстройством, перенесших острый коронарный синдром, в нескольких рандомизированных исследованиях наряду с антидепрессивным эффектом показана безопасность ряда СИОЗС (сертралин, циталопрам, эсциталопрам) и миртазапина, но не выявлено значимого снижения рисков сердечно-сосудистых событий [293–297]. Вместе с тем в небольшом рандомизированном исследовании EsDEPACS установлено снижение на 31% долгосрочной частоты

Таблица 18. Диагностика и лечение психических расстройств при инфаркте миокарда

Рекомендация	Класс	Уровень
Тревожные, депрессивные и стрессовые расстройства встречаются у значительной части пациентов с инфарктом миокарда [280–285]	IIa	B
Тревога, депрессия, стресс ассоциируются с возрастанием риска инфаркта миокарда [286–289]	IIa	B
Депрессия связана с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов после инфаркта миокарда [280, 281, 290, 291]	IIa	B
Депрессия негативно влияет на приверженность изменению образа жизни – повышение физической активности, отказ от курения, участие в программе реабилитации [292]	IIa	B
Депрессия снижает качество жизни пациентов с инфарктом миокарда, тогда как лечение депрессии способно повысить качество жизни [293]	IIa	B
Лечение депрессивного расстройства у пациентов после инфаркта миокарда с помощью СИОЗС (сертралин, циталопрам, эсциталопрам) и миртазапина уменьшает выраженность депрессии и не увеличивают сердечно-сосудистые риски [293–297]	IIa	B
Делирий у пациентов с инфарктом миокарда увеличивает длительность госпитализации и смертность [298–300]	IIa	B
Скрининг депрессии может быть целесообразным у пациентов с инфарктом миокарда [301, 302]	IIb	B
Лечение депрессивного расстройства может снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов после инфаркта миокарда [293–297, 303]	IIb	B
Тревога ассоциируется с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий у пациентов после инфаркта миокарда [282, 290]	IIb	B
У пациентов с острым инфарктом миокарда нецелесообразно использовать антипсихотики с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [304, 305]	III	B

ССЗ у принимавших эсциталопрам больным, а в недавнем метаанализе рандомизированных исследований – уменьшение частоты рецидивов инфаркта миокарда [293, 303].

Делирий встречается у 1,4–11% пациентов с инфарктом миокарда, существенно влияет на длительность госпитализации и увеличивает смертность в 1,4–1,9 раза [298–300]. Эффективность и безопасность антипсихотиков у лиц с делирием и инфарктом миокарда не изучена. Следует учитывать, что в ряде исследований прием антипсихотиков ассоциировался с повышением общей и внезапной смертности, а также риска инфаркта миокарда [304, 305]. Возможно, атипичные антипсихотики безопаснее типичных, включая галоперидол [304, 311].

7.2. Стабильная ишемическая болезнь сердца

ИБС обусловлена атеросклерозом коронарных артерий и проявляется различными формами стенокардии, а при обострении заболевания возможно развитие инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. Коронарная болезнь является ведущей причинной смерти населения и нередко ассоциируется с психическими расстройствами (табл. 19).

По данным наблюдательных исследований, у пациентов с ИБС регистрируется существенное повышение частоты психических расстройств, включая депрессивные и тревожные, распространенность которых составила 28 и 25% соответственно [322]. Наличие психических расстройств может увеличить риск появления коронарной болезни. В исследовании ELSA-Brasil у пациентов с депрессивным и генерализованным тревожным расстройствами выявлено увеличение в 2,1 и 1,4 раза частоты ИБС [312]. Результаты проспективных наблюдательных исследований показали, что депрессия ассоциируется с возрастанием частоты коронарной болезни в 1,1–1,3 раза, а депрессивное расстройство – почти в 2 раза [313–315]. По данным метаанализов исследований, тревога у пациентов связана с повышением заболеваемости ИБС на 26–41%, а паническое расстройство увеличивало риск в 1,5 раза [316–318]. Хронический стресс и ПТСР повышали риск возникновения ИБС в 1,3–1,5 раза [319, 320].

Помимо влияния на риск возникновения коронарной болезни психические расстройства увеличивают тяжесть соматического заболевания и ухудшают прогноз. Так, депрессия была связана с более выраженной стенокардией, стресс-индуцированной ишемией миокарда, коронарным кальцинозом, сердечной недостаточностью [323–327]. Депрессия негативно влияет на качество жизни пациентов с болезнью коронарных артерий [328]. Также важно отметить, что наличие симптомов депрессии значительно увеличивает расход ресурсов на медицинскую помощь таким больным [352].

Часто встречающееся генерализованное тревожное расстройство ассоциировалось с повышени-

Таблица 19. Взаимосвязь ишемической болезни сердца и психических расстройств

Рекомендация	Класс	Уровень
Депрессивные и тревожные симптомы и расстройства, хронический стресс и ПТСР ассоциируются с возрастанием риска развития ИБС [312–321]	I	B
У пациентов с коронарной болезнью повышена частота тревожных и депрессивных расстройств [322]	IIa	B
Депрессия связана с увеличением выраженности коронарной болезни, риска сердечной недостаточности, смертности, а также снижением качества жизни у пациентов с ИБС [323–328]	IIa	B
Тревога ассоциируется с повышением числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [329–331]	IIa	B
Ишемия миокарда, индуцированная эмоциональным стрессом, связана с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий и смертности [332, 333]	IIa	B
У пациентов с ИБС повышен риск сосудистой деменции [321]	IIa	B
Прием антидепрессантов не увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС [297]	IIa	B
Психотерапия может снизить частоту сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и стенокардии у пациентов с коронарной болезнью [336]	IIa	B
Лечение депрессии не снижает смертность у пациентов с ИБС [337]	IIa	B
Физические нагрузки уменьшают риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, а также симптомы депрессии [338–341]	IIa	B
Депрессия и тревога снижают приверженность оптимальному образу жизни и медикаментозной терапии у пациентов с коронарной болезнью [344–346]	IIa	B
Терапия депрессии может улучшить приверженность пациентов лечению ИБС [342, 343]	IIb	B
Лечение коронарной болезни		
После коронарного шунтирования возрастает частота когнитивных нарушений [347]	IIa	B
Депрессия и тревога могут быть связаны с повышением смертности после коронарного вмешательства [348, 349]	IIb	B
Депрессивные симптомы и расстройства у пациентов после коронарного шунтирования ассоциируются с возрастанием смертности [350, 351]	IIb	B

ем на 74–94% числа сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, более выраженное у мужчин [329, 482]. Также выявлено умеренное (в 1,2 раза) повышение смертности у лиц с коморбидной тревогой, влияние которой было меньше, чем депрессии [331]. Метаанализ исследований показал увеличение риска деменции на 27% у пациентов с ИБС (на 49% после инфаркта миокарда и на 23% при стенокардии) [334]. Анализ подгрупп в исследовании продемонстрировал возрастание только риска сосудистой деменции, но не болезни Альцгеймера.

Тренирующие физические нагрузки помогают в лечении коронарной болезни, а также тревоги и депрессии [105, 102]. Например, в рандомизированном исследовании UPBEAT физические нагрузки снизили выраженность депрессии аналогично сертралину [341]. Депрессия и тревога снижают приверженность оптимальному образу жизни и медикаментозной терапии [344–346]. Вместе с тем положительное влияние антидепрессантов на желание вести здоровый образ жизни и согласие на прием медикаментов показано только в небольших рандомизированных исследованиях [342, 343].

Для контроля депрессивных и тревожных расстройств используют психотерапию и лекарственные препараты. Препаратами выбора считаются антидепрессанты, для которых характерно отсутствие зависимости и показана эффективность у пациентов с коронарной болезнью [337]. Сочетание антидепрессантов с психотерапией и физическими нагрузками может быть более эффективным.

Когнитивно-поведенческая и позитивная психологическая терапия, по данным метаанализа исследований, позволили снизить частоту сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда на 18 и 28%, а также уменьшить тяжесть стенокардии [336]. В рандомизированных исследованиях пациентов с инфарктом миокарда изучены эффективность и безопасность СИОЗС (сертралин, эсциталопрам, циталопрам) и миртазапина, которые следует предпочесть другим антидепрессантам. В случае использования СИОЗС и ИОЗСН следует учитывать возрастание риска кровотечений при сочетании с антиагрегантами.

Коронарная реваскуляризация. После чрескожного коронарного вмешательства у трети пациентов наблюдается умеренная/выраженная тревога и депрессия [353, 354]. Аффективные симптомы повышают частоту болей в груди и использование ресурсов здравоохранения [355]. Наблюдательные исследования не позволяют исключить негативного влияния тревоги и депрессии на отдаленную смертность после коронарного вмешательства [348, 356]. В многоцентровом проспективном исследовании у 19 и 25% пациентов до коронарного шунтирования отмечены выраженные симптомы депрессии и тревоги [351]. Депрессия, особенно сохранявшаяся в течение года после операции, ассоциировалась с повышением отдаленной смертности [350, 351]. У 43% пациентов после хирургического лечения коронарной болезни было зарегистрировано острое снижение когнитивных функций, которое в половине случаев разрешалось к 4–6 мес. [347].

7.3. Аритмии сердца

В разделе рассмотрены психосоматические отношения частых и более опасных аритмий сердца – фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти (табл. 20).

Фибрилляция предсердий относится к наиболее частым тахиаритмиям, характеризуется прогрессирующим течением и нередко осложняется тромбоэмболиями, включая артерии головного мозга, и сердечной недостаточностью. У пациентов с фибрилляцией предсердий существенно повышена частота психических расстройств: депрессия встречается в 38% случаев, тревога – в 28–38% случаев [384]. С другой стороны, у лиц с тревогой и паническим расстройством, депрессией и депрессивным расстройством увеличен риск появления фибрилляции предсердий [385–388].

Тревога и депрессия ассоциируются с рецидивами тахиаритмии, в том числе после проведения катетерной абляции [366, 367]. Например, снижение настроения было связано с возрастанием в 1,9 раза рецидивов фибрилляции предсердий [386]. На приверженность приему медикаментов, включая антикоагулянты, влияет множество факторов, в том числе психические. Важно учитывать, что депрессия способствует снижению приверженности пациентов приему антикоагулянтов и, как следствие, возрастанию частоты инсультов и смертности [377, 378]. Стрессовое событие может служить триггером аритмий и ассоциируется с увеличением риска фибрилляции предсердий в 1,15–1,9 раза [389–391]. Наличие тревоги и депрессии может привести к появлению или усилению симптомов фибрилляции предсердий, которая часто протекает бессимптомно [360, 361, 365, 392].

Снижение качества жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий происходит в большей степени за счет нарушений эмоционального состояния, чем вследствие влияния соматических факторов [362, 363, 393, 394].

Наличие фибрилляции предсердий существенно повышает частоту деменции, что связывают как с тромбоэмболическими повреждениями мозга, так и снижением мозгового кровотока [368, 395–397]. В то время как эффективный контроль синусового ритма и антикоагулянтная терапия снижают риск и прогрессирование деменции [375].

Документирована связь умеренного и выраженного потребления алкоголя с фибрилляцией пред-

сердий [357, 358]. Одной из причин такой связи считают влияние алкоголя на электрофизиологические свойства тканей сердца и сосудов, в частности снижение эффективного рефрактерного периода в области легочных вен, где обычно расположены триггеры аритмии [398]. Отказ от алкоголя у регулярно выпивающих (≥ 10 порций в неделю) или сильно пьющих (> 60 г/сут у мужчин и > 40 г/сут у женщин) снижает частоту рецидивов фибрилляции предсердий [372, 374]. В исследованиях доминировали мужчины, поэтому выводы в отношении женщин следует оценивать осторожно. В ряде исследований связь между умеренным приемом алкоголя и риском фибрилляции предсердий у женщин не была обнаружена [357, 358, 399]. Показано, что отказ от алкоголя у пациентов с фибрилляцией предсердий может снизить риск возникновения ишемического инсульта [373].

В большом проспективном исследовании ветеранов войн наличие ПТСР ассоциировалось с возрастанием на 13% риска фибрилляции предсердий [371].

При лечении тревоги и депрессии следует учитывать, что ИОЗСН и СИОЗС уменьшают агрегацию тромбоцитов и повышают в 1,4 раза риск больших кровотечений у пациентов, принимавших антикоагулянты [133]. Бета-блокаторы могут быть эффективны у пациентов с фибрилляцией предсердий, провоцируемой стрессом или гневом [379]. Катетерная аблация, как наиболее эффективный метод лечения фибрилляции предсердий, позволяет по сравнению с антиаритмическими препаратами не только снизить риск аритмии, но также тревоги, депрессии, деменции и улучшить качество жизни у пациентов с симптомной фибрилляцией предсердий [380–383].

Внезапная сердечная смерть. По данным эпидемиологических исследований, доля внезапных смертей составила 24% у женщин и 37% у мужчин среди всех смертей от болезней сердца [400]. Основным заболеванием, на фоне которого возникает внезапная остановка сердца, является коронарная болезнь, доля которой повышается с увеличением возраста. Психосоматические аспекты внезапной сердечной смерти представлены в табл. 21.

Психоэмоциональный стресс может быть триггером жизнеопасных тахиаритмий при катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии или LQT1-варианте синдрома удлиненного интервала QT [406–408].

В многочисленных наблюдательных исследованиях продемонстрирован повышенный риск внезапной сердечной смерти у пациентов, принимавших антипсихотики [401–403]. Важной причиной такого феномена считают синдром удлиненного интервала QT, характеризующийся повышенным риском двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков и нередко связанный с приемом психотропных лекарственных препаратов (табл. 22). Следует учитывать дозозависимое влияние психотропных препаратов на интервал QTc.

Негативный аритмогенный эффект психотропных препаратов может быть усилен при сочетании с антиаритмическими препаратами (соталол, ранолазин, амиодарон, хинидин) или заболеваниями, также удлиняющими интервал QTc [404, 421]. С целью снижения риска лекарственного синдрома удлиненного интервала QT предлагается использовать алгоритм, представленный на *рисунке*.

Нередко имплантация электронных устройств вызывает аномальные эмоциональные реакции, снижающие качество жизни пациентов, что требует мониторирования психического состояния па-

Таблица 20. Диагностика и лечение психических расстройств при фибрилляции предсердий

Рекомендация	Класс	Уровень
Прием алкоголя повышает риск фибрилляции предсердий [357–359]	I	A
Тревожные и депрессивные симптомы и расстройства ассоциируются с усилением соматических симптомов, возрастанием риска и рецидивов фибрилляции предсердий и снижают качество жизни пациентов [360–367]	IIa	B
Фибрилляция предсердий ассоциируется с возрастанием риска деменции [360–370]	IIa	B
ПТСР может быть связана с повышением риска фибрилляции предсердий [371]	IIb	C
Лечение фибрилляции предсердий		
Отказ от приема алкоголя снижает риск фибрилляции предсердий у регулярно и сильно пьющих людей, а также уменьшает риск ишемического инсульта [372–374]	IIa	B
Контроль синусового ритма и оральные антикоагулянты могут снизить риск деменции [375]	**IIa**	**B**
Депрессия и тревога снижают приверженность пациентов приему оральных антикоагулянтов [376–378]	IIa	B
Бета-блокаторы эффективны у пациентов с аритмией, провоцируемой стрессом [379]	IIa	B
Катетерная аблация снижает риск тревоги, депрессии, деменции и улучшает качество жизни у пациентов с симптомной фибрилляции предсердий по сравнению с антиаритмическими препаратами [380–383]	IIa	B

Примечание: *ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.*

циента, образовательной и психиологической поддержки [569]. Метаанализ исследований показал, что после имплантации кардиовертера-дефибриллятора в 23 и 15% случаев выявляются симптомы тревоги и депрессии, в 12% случаев – диагностируется ПТСР [409].

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора, направленная на сохранение жизни, у многих пациентов (40–65%) улучшает качество жизни, особенно в случае ресинхронизирующих устройств [411]. В то же время при наличии осложнений, особенно неоправданных разрядов, качество жизни ухудшается почти у каждого десятого больного.

Тревога и депрессия ассоциируются со снижением качества жизни пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [410, 483].

7.4. Артериальная гипертензия

Хроническая артериальная гипертензия регистрируется у 30–40% населения и повышает риск ССЗ, включая инфаркт миокард, сердечную недостаточность, инсульты, болезнь периферических артерий. Психосоматические аспекты артериальной гипертензии представлены в табл. 23.

Тревога и тревожные расстройства ассоциировались с возрастанием риска артериальной гипертензии в 1,5 и 1,3 раза соответственно [423, 424]. Аналогично депрессия и депрессивное расстройство были связаны с повышением риска артериальной гипертензии в 1,4 и 1,2 раза соответственно [425, 426]. ПТСР ассоциируется с возрастанием риска артериальной гипертензии в 1,1–1,9 раза [428, 429].

Метаанализ наблюдательных исследований показал распространенность депрессивного расстройства, определенной методом интервью, у 21% у пациентов с артериальной гипертензией, что выше общепопуляционных оценок [442]. Сочетание артериальной гипертензии и депрессивного расстройства ассоциировалось с повышением риска ССЗ, требовавших госпитализации, и смертности в 1,2 раза по сравнению с наличием только артериальной гипертензии [438]. Артериальная гипертензия повышает риск развития деменции,



Выбор психотропных препаратов в зависимости от влияния на интервал QT [414, 412]

Таблица 21. Диагностика и лечение психических расстройств при желудочковых аритмиях

Рекомендация	Класс	Уровень
У пациентов с повышенным риском внезапной сердечной смерти необходимо ограничить прием психотропных препаратов, увеличивающих риск жизнеопасных аритмий [401–403]	I	C
При назначении психотропных препаратов следует учитывать удлинение интервала QTc у пациентов с заболеванием сердца и прием других препаратов с аналогичным эффектом [404, 405, 421]	I	C
Психоэмоциональный стресс может быть триггером жизнеопасных тахиаритмий при некоторых каналопатиях [406–408]	IIa	B
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора		
Психологическая оценка состояния и поддержка должны использоваться рутинно у пациентов с имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором [569]	I	C
Имплантация кардиовертера-дефибриллятора повышает частоту тревоги, депрессии, ПТСР, особенно у пациентов, испытывающих разряды [409]	IIa	B
Тревога, депрессия и тип личности D ассоциируются со снижением качества жизни пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [410, 483]	IIa	B
Неадекватные разряды кардиовертера-дефибриллятора значительно снижают качество жизни пациентов [411]	IIa	B

Таблица 22. Классификация психотропных препаратов, влияющих на интервал QTc [401, 414–420]

Препараты, существенно не влияющие на интервал QTc	Препараты, удлиняющие интервал QTc
• Бензодиазепины • Антидепрессанты (сертралин, пароксетин, флуоксетин, флувоксамин, ИОЗСН, ингибиторы моноаминоксидазы, миртазапин, агомелатин, вортиоксетин) • Стабилизаторы настроения (антиконвульсанты) • Антипсихотики (алимемазин, арипипразол, луразидон, перфеназин)	• Антипсихотики (галоперидол, галоперидол, зипрасидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, рисперидон, сертиндол, тиоридазин) • Гидроксизин • Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, циталопрам, эсциталопрам) • Литий

включая сосудистую, обусловленную ишемическим или геморрагическим инсультом [430–432].

По данным большинства метаанализов наблюдательных исследований, эффективная антигипертензивная терапия может уменьшить риск деменции, в первую очередь за счет снижения частоты инсультов [433, 434, 436]. В рандомизированном исследовании Syst-Eur антигипертензивное лечение снизило на 55% частоту развития деменции, что позволило предупредить 20 случаев деменции в группе из 1 000 пациентов в течение пяти лет [435]. Более интенсивная антигипертензивная терапия (целевое систолическое артериальное давление < 120 против < 140 мм рт. ст.), однако, не привела к снижению риска деменции в рандомизированном исследовании SPRINT MIND [443].

Более выраженные церебропротективный потенциал и снижение риска деменции у ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, включая проникающих в мозг через липидный слой, и антагонистов кальция, требует подтверждения в надежных рандомизированных исследованиях [444, 445]. Возможно, такой феномен связан с дифференцированным влиянием антигипертензивных препаратов разных классов на риск инсульта [446].

Одновременное лечение артериальной гипертензии и депрессии существенно улучшает контроль заболевания, позволяя снизить систолическое и диастолическое артериальное давление на 11 и 8 мм рт. ст. соответственно, по данным метаанализа 27 рандомизированных исследований [437]. В случаях резистентной артериальной гипертензии следует оценить влияние депрессии на приверженность приему антигипертензивных лекарственных препаратов. В то же время в ретроспективном исследовании не определено существенного влияния антидепрессивной терапии на контроль артериального давления у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [447].

В небольших исследованиях показано повышение уровня тревоги у пациентов с офисной артериальной гипертензией [439–441].

7.5. Хроническая сердечная недостаточность

Распространенность сердечной недостаточности, обусловленной разными заболеваниями сердца, неуклонно возрастает. Наличие сердечной недостаточности значительно повышает смертность – как внезапную, так и вследствие терминальной болезни. Психосоматические аспекты диагностики и лечения пациентов с сердечной недостаточностью представлены в табл. 24.

Таблица 23. Диагностика и лечение психических расстройств при артериальной гипертензии

Рекомендация	Класс	Уровень
Наличие тревоги, депрессии и ПТСР ассоциируется с возрастанием риска развития артериальной гипертензии [423–429]	IIa	B
Артериальная гипертензия повышает риск деменции, включая сосудистую [430–432]	IIa	B
Антигипертензивное лечение снижает риск легких и выраженных когнитивных нарушений [433–436]	IIa	B
Комбинированная терапия артериальной гипертензии и депрессии улучшает контроль артериального давления [437]	IIa	B
Коморбидное депрессивное расстройство повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с гипертензией в большей степени, чем изолированная артериальная гипертензия [438]	IIb	B
У пациентов с офисной гипертензией может быть повышен уровень тревоги [439–441]	IIb	C

Таблица 24. Диагностика и лечение психических расстройств при сердечной недостаточности

Рекомендация	Класс	Уровень
Депрессия часто встречается у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [449–451]	I	B
Депрессия ассоциируется с возрастанием риска сердечной недостаточности [452–454]	IIa	B
У пациентов с сердечной недостаточностью повышен риск возникновения депрессии [455]	IIa	B
Депрессия ассоциируется с увеличением частоты госпитализаций и смертности пациентов с хронической сердечной недостаточностью [456–459]	IIa	B
Для лечения депрессии рекомендуется прием антидепрессантов с минимальными рисками сердечно-сосудистых событий [460–464]	IIa	B
Когнитивно-поведенческая терапия уменьшает выраженность депрессии, тревоги и улучшает качество жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [460, 465, 466]	IIa	B
Физические тренировки могут улучшить симптомы депрессии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [467–469]	IIa	B
Сочетание депрессии и тревоги в большей степени повышает риск и ухудшает прогноз сердечной недостаточности, чем депрессия и тревога в отдельности [454, 470, 471]	IIb	B
Бензодиазепины способны повысить риск неблагоприятных исходов и нежелательны для использования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [472–475]	III	B

Данные популяционных исследований показывают, что депрессия ассоциируется с повышенным риском возникновения хронической сердечной недостаточности, в то время как для тревоги такая связь убедительно не доказана [452–454]. С другой стороны, у 13% пациентов с сердечной недостаточностью в течение года была впервые выявлена депрессия [455].

Во многих наблюдательных исследованиях установлена связь депрессии с повышенным риском госпитализаций с сердечной декомпенсацией, общей и сердечно-сосудистой смертностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [456–459]. В ретроспективных и небольших исследованиях показано, что сочетание депрессии и тревоги в большей степени повышает риск сердечной недостаточности, частоту смерти и сердечных регоспитализаций, чем депрессия и тревога изолированно [454, 470, 471].

Повышенный риск смерти, включая внезапную аритмогенную смерть, требует осторожного выбора психотропных препаратов, которые могут спровоцировать жизнеопасные желудочковые аритмии [464]. В рандомизированных исследованиях продемонстрирована безопасность применения сертралина и эсциталопрама [461, 462].

Физические тренировки рекомендуются пациентам с хронической сердечной недостаточностью для улучшения физических возможностей, качества жизни и снижения частоты госпитализаций с сердечной недостаточностью [476]. Также физические тренировки способны уменьшить симптомы депрессии [467–469].

С целью контроля тревоги нередко используют транквилизаторы. Однако в наблюдательных исследованиях у пациентов с сердечной недостаточностью, принимавших бензодиазепины, показано повышение риска госпитализаций с сердечной недостаточностью, общей и сердечно-сосудистой смертности [472–475].

8. Нерешенные проблемы и обновление рекомендаций

При разработке первой версии клинических рекомендаций было решено ограничить число представляемых психических расстройств и ССЗ наиболее актуальными для практикующих врачей, которые в большей степени изучены. В этой связи отметим ряд проблем, которые также обусловлены дефицитом надежных научных исследований:

– доминируют исследования психических симптомов с формальной оценкой по шкалам, но недостаточно работ с диагностированными врачом психическими расстройствами;

– дефицит рандомизированных исследований эффективности психотропных препаратов у пациентов с коморбидными психическими и сердечно-сосудистыми болезнями, что значительно снижает надежность выводов ввиду влияния неконтролируемых факторов;

– недостаточно психосоматических исследований многих психических расстройств (делирий, расстройство адаптации, биполярное расстройство и другие);

– безопасность многих психотропных препаратов у пациентов с ССЗ изучена слабо;

– недостаточно исследована связь психических расстройств с разными фенотипами гипертензии («белого халата», резистентная, лабильная);

– в рекомендации не включен ряд нередко встречающихся психических расстройств (телесный дистресс, ипохондрия, биполярное расстройство), детально не рассмотрены расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) guideline for mental, neurological and substance use disorders. 2023. 152 c.
2. Байкальская психосоматическая ассоциация. Клинические рекомендации по психосоматической медицине. Иркутск. 2024. 35 с. URL: https:// therapy.irkutsk.ru/ispm/psomatic5.pdf.
3. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452.
4. Российское общество психиатров. Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство. 2021. 88 с.
5. Российское общество психиатров. Генерализованное тревожное расстройство. 2021. 101 с.
6. Albus C, Waller C, Fritzsche K, Gunold H, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. Clin Res Cardiol. 2019;108(11):1175-1196.
7. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition. Am J Psychiatry. 2010;167(suppl):1-152.
8. Colquhoun DM, Bunker SJ, Clarke DM, et al. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. Med J Aust. 2013 May 20;198(9):483-4.
9. Frost JL, Rich RL, Robbins CW, et al. Depression Following Acute Coronary Syndrome Events: Screening and Treatment Guidelines from the AAFP. Am Fam Physician. 2019 Jun 15;99(12).
10. Ladwig K, Baghai T, Doyle F, et al. Mental health-related risk factors and interventions in patients with heart failure: a position paper endorsed by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Journal of Preventive Cardiology. 2022;29:1124-1141.
11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. Circulation. 2014;129:1350-1369.
12. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008 Oct 21;118(17):1768-75.
13. National Heart Foundation of Australia. Screening, referral and treatment for depression in patients with coronary heart disease. MJA. 2013; 198(9): 1-7.

14. Visseren F, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021;34:3227-3337.

15. Vaccarino V, Badimon L, Bremner J, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. European Heart Journal. 2020;17:1687-1696.

16. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine: Psychiatric Care of the Medically Ill. Third Edition. Edited by James L. Levenson. 2019. 1410 p.

17. Лебедева Е.В., Нонка Т.Г., Репин А.Н., и др. Современная психокардиология. Томск, 2019. 160 с.

18. Собенников В.С., Белялов Ф.И. Соматизация и психосоматические расстройства. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2010. 223 с.

19. Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей. Под ред. А.Б.Смулевича. 2-е изд. М, 2019. 496 с.

20. Белялов Ф.И. Психосоматика. 10-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 420 с.

21. World Health Organization. Clinical descriptions and diagnostic requirements for ICD-11 mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. 2024. 834 p.

22. МКБ-11. Глава 6. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. М, 2021. 432 с.

23. Stein D, Szatmari P, Gaebel W, et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. BMC Medicine. 2020;1:21.

24. Levis B, Benedetti A, Riehm K, et al. Probability of major depression diagnostic classification using semi-structured versus fully structured diagnostic interviews. The British Journal of Psychiatry. 2018;212:377-385.

25. Kwapong Y, Boakye E, Khan S, et al. Association of Depression and Poor Mental Health With Cardiovascular Disease and Suboptimal Cardiovascular Health Among Young Adults in the United States. Journal of the American Heart Association. 2023;3:e028332.

26. Bojanić I, Sund E, Sletvold H, et al. Prevalence trends of depression and anxiety symptoms in adults with cardiovascular diseases and diabetes 1995-2019: The HUNT studies, Norway. BMC Psychology. 2021;1:130.

27. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиОлогическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология. 2018;58(9):47-58.

28. Karami N, Kazeminia M, Karami A, et al. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in cardiac patients: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2023;324:175-189.

29. Gaffey AE, Gathright EC, Fletcher LM, Goldstein CM. Screening for Psychological Distress and Risk of Cardiovascular Disease and Related Mortality: A Systematized Review, Meta-analysis, and Case for Prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2022 Nov 1;42(6):404-415.

30. Seldenrijk A, Vogelzangs N, Batelaan NM, et al. Depression, anxiety and 6-year risk of cardiovascular disease. Journal of Psychosomatic Research. 2015;78(2):123-129.

31. Nakamura S, Kato K, Yoshida A, et al. Prognostic Value of Depression, Anxiety, and Anger in Hospitalized Cardiovascular Disease Patients for Predicting Adverse Cardiac Outcomes. The American journal of cardiology. 2013;111[10]:1432-1436.

32. Fan AZ, Strine TW, Jiles R, et al. Psychological distress, use of rehabilitation services, and disability status among noninstitutionalized US adults aged 35 years and older, who have cardiovascular conditions, 2007. Int J Public Health. 2009;54 Suppl 1:100-5.

33. Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, et al. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: a comparative risk assessment. BMC Med. 2013; 11:250. 10.1186/1741-7015-11-250

34. Bekelman DB, Havranek EP, Becker DM, et al. Symptoms, depression, and quality of life in patients with heart failure. J Card Fail. 2007;13(8):643-648.

35. Gravely-Witte S, De Gucht V, Heiser W, et al. The impact of angina and cardiac history on health-related quality of life and depression in coronary heart disease patients. Chronic Illn. 2007;3(1):66-76.

36. Huang W, Aune D, Ferrari G, et al. Psychological Distress and All-Cause, Cardiovascular Disease, Cancer Mortality Among Adults with and without Diabetes. Clin Epidemiol. 2021;13:555-565.

37. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, et al. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. Br J Psychiatry. 2016;209(3):216-21.

38. Zhang Z, Jackson SL, Gillespie C, et al. Depressive Symptoms and Mortality Among US Adults. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2337011.

39. Péquignot R, Dufouil C, Pérès K, et al. Depression Increases the Risk of Death Independently From Vascular Events in Elderly Individuals: The Three-City Study. Journal of the American Geriatrics Society. 2019;3:546-552.

40. Shen R, Zhao N, Wang J, et al. Association between level of depression and coronary heart disease, stroke risk and all-cause and cardiovascular mortality: Data from the 2005-2018 National Health and Nutrition Examination Survey. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9.

41. Tian F, Shen Q, Hu Y, et al. Association of stress-related disorders with subsequent risk of all-cause and cause-specific mortality: A population-based and sibling-controlled cohort study. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;18:100402.

42. Mourad G, Jaarsma T, Hallert C, Strömberg A. Depressive symptoms and healthcare utilization in patients with noncardiac chest pain compared to patients with ischemic heart disease. Heart Lung. 2012 Sep-Oct;41(5):446-55.

43. Mourad G, Lundgren J, Andersson G, Johansson P. Healthcare use in patients with cardiovascular disease and depressive symptoms - The impact of a nurse-led internet-delivered cognitive behavioural therapy program. A secondary analysis of a RCT. Internet Interv. 2023 Dec 5;35:100696.

44. Ni J, Yan Y, Du W, et al. Depressive symptoms, alone or together with physical comorbidity, are predictive of healthcare use and spending in older adults. Journal of Psychosomatic Research. 2023;174:111482.

45. Stephenson J, Grabner M, Faries D, et al. The impact of anxiety on Healthcare Utilization and costs among respondents from the Co-Morbidities and Symptoms of depression (CODE) study. Value in Health. 2015;3:A119.

46. Horenstein A, Heimberg RG. Anxiety disorders and healthcare utilization: A systematic review. Clin Psychol Rev. 2020;81:101894.

47. Eisele M, Harder M, Rakebrandt A, et al. Association of depression and anxiety with adherence in primary care patients with heart failure—cross-sectional results of the observational RECODE-HF cohort study. Family Practice. 2020;5:695-702.

48. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, Weinman J. Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2016;90:10-32.

49. Dempe C, Jünger J, Hoppe S, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease. Journal of Psychosomatic Research. 2013;74(2):122-127.

50. Rasmussen A, Wiggers H, Jensen M, et al. Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2021;4:287-295.

51. Curth N, Hjorthøj C, Brinck-Claussen U, et al. The effects of collaborative care versus consultation liaison for anxiety disorders and depression in Denmark: two randomised controlled trials. The British Journal of Psychiatry. 2023;223:430-437.

52. Archer J, Bower P, Gilbody S, et al. Collaborative care for depression and anxiety problems. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17;10:CD006525.

53. Sighinolfi C, Nespeca C, Menchetti M, et al. Collaborative care for depression in European countries: a systematic review and meta-analysis. J Psychosom Res. 2014;77(4):247-63.

54. Лебедева Е.В., Репин А.Н., Счастный Е.Д. и др. Методическое пособие по организации работы междисциплинарной команды при реабилитации пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и депрессивными расстройствами. – Томск. 2012. 66 с.

55. Silverman JJ, Galanter M, Jackson-Triche M, et al. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults. Am J Psych. 2015;172(8):798-802.

56. Correll CU, Galling B, Pawar A, et al. Comparison of Early Intervention Services vs Treatment as Usual for Early-Phase Psychosis: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. JAMA Psychiatry. 2018 Jun 1;75(6):555-565.

57. Albert N, Melau M, Jensen H, et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). BMJ. 2017 Jan 12;356:i6681.

58. Olfson M, Blanco C, Marcus SC. Treatment of Adult Depression in the United States. JAMA Intern Med. 2016;176(10):1482-1491.

59. Linde K, Kriston L, Rücker G, et al. Efficacy and Acceptability of Pharmacological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. The Annals of Family Medicine. 2015;13(1):69-79.

60. Weisberg RB, Dyck I, Culpepper L, et al. Psychiatric Treatment in Primary Care Patients With Anxiety Disorders: A Comparison of Care Received From Primary Care Providers and Psychiatrists. Am J Psychiatry 2007;164:276-82.

61. Simon GE, Von Korff M, Rutter CM, Peterson DA. Treatment Process and Outcomes for Managed Care Patients Receiving New Antidepressant Prescriptions From Psychiatrists and Primary Care Physicians. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:395-401.

62. Trautmann S, Beesdo-Baum K. The Treatment of Depression in Primary Care. Dtsch Arztebl Int. 2017 Oct 27;114(43):721-728.

63. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26.12.2023 N720н "Об утверждении Перечня медицинских противопоказаний для осуществления отдельных видов деятельности вследствие психического расстройства". https://webmed.irkutsk.ru/doc/order/mz720.pdf

64. Jha M, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2019;14:1827-1845.

65. US Preventive Services Task Force. Screening for Depression and Suicide Risk in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023;329(23):2057-2067.

66. US Preventive Services Task Force. Screening for Anxiety Disorders in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2023;329(24):2163-2170.

67. Золотарева А.А. Адаптация русскоязычной версии шкалы генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7). Консультативная психология и психотерапия. 2023;31:31-46.

68. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г., и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):18-24.

69. Морозова М.А., Потанин С.С., Бениашвили А.Г. и др. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции. Профилактическая медицина. 2023;26(4):7-14.

70. Белялов Ф.И. Прогнозирование и шкалы в медицине. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 416 с.

71. Wu Y, Levis B, Sun Y, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. BMJ. 2021 May 10;373:n972.

72. Levis B, Benedetti A, Thombs BD; DEPRESsion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. BMJ. 2019 Apr 9;365:l1476. Erratum in: BMJ. 2019 Apr 12;365:l1781.

73. Manea L, Gilbody S, McMillan D. A diagnostic meta-analysis of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) algorithm scoring method as a screen for depression. Gen Hosp Psychiatry. 2015;37(1):67-75.

74. Christensen A, Dixon J, Juel K, et al. Psychometric properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cardiac disease: results from the DenHeart survey. Health and Quality of Life Outcomes. 2020;1:9.

75. Thombs BD, Ziegelstein RC, Roseman M, et al. There are no randomized controlled trials that support the United States Preventive Services Task Force guideline on screening for depression in primary care: a systematic review. BMC Medicine. 2014;12:13.

76. Romera I, Montejo Á, Aragonés E, et al. Systematic depression screening in high-risk patients attending primary care: a pragmatic cluster-randomized trial. BMC Psychiatry. 2013;1:83.

77. O'Connor EA, Henninger ML, Perdue LA, et al. Anxiety Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023 Jun 27;329(24):2171-2184.

78. Moore M, Ali S, Stuart B, et al. Depression management in primary care: an observational study of management changes related to PHQ-9 score for depression monitoring. Br J Gen Pract. 2012;62(599):e451-7.

79. Toussaint A, Hüsing P, Gumz A, Wingenfeld K, Härter M, Schramm E, Löwe B. Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). J Affect Disord. 2020 Mar 15;265:395-401.

80. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, et al. Anxiety and Depression After a Cardiac Event: Prevalence and Predictors. Frontiers in Psychology. 2020;10.

81. ICSI. Major Depression in Adults in Primary Care. 17th edition. 2016. 131 p.

82. Screening adults for depression in primary care: A position statement of the American College of Preventive Medicine. J Fam Pract. 2009;58(10):535-8.

83. Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. Gen Hosp Psychiatry. 2016;39:24-31.

84. Adzrago D, Walker T, Williams F, et al. Reliability and validity of the Patient Health Questionnaire-4 scale and its subscales of depression and anxiety among US adults based on nativity. BMC Psychiatry. 2024;1:213.

85. Reavell J, Hopkinson M, Clarkesmith D, Lane DA. Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychosom Med. 2018;80(8):742-753.

86. Holdgaard A, Eckhardt-Hansen C, Lassen C, et al. Cognitive-behavioural therapy reduces psychological distress in younger patients with cardiac disease: a randomized trial. European Heart Journal. 2023;11:986-996.

87. El Baou C, Desai R, Cooper C, et al. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England. European Heart Journal. 2023;18:1650-1662.

88. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, et al. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. World Psychiatry. 2023;22(1):105-115.

89. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. Journal of the American College of Cardiology. 2019;4:498-507.

90. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 8. Art. No.: CD014936.

91. Taylor GMJ, Lindson N, Farley A, et al. Smoking cessation for improving mental health. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 3. Art. No.: CD013522.

92. Benowitz NL, Pipe A, West R, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers. A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2018;178(5):622-631.

93. Auer R, Schoeni A, Humair J, et al. Electronic Nicotine-Delivery Systems for Smoking Cessation. N Engl J Med. 2024;7:601-610.

94. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 1. Art. No.: CD010216.

95. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD006103.

96. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(2):152-160.

97. Krittanawong C, Isath A, Rosenson R, et al. Alcohol Consumption and Cardiovascular Health. The American Journal of Medicine. 2022;10:1213-1230.e3.

98. Biddinger KJ, Emdin CA, Haas ME, et al. Association of Habitual Alcohol Intake With Risk of Cardiovascular Disease. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e223849.

99. Millwood I, Walters R, Mei X, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. The Lancet. 2019;10183:1831-1842.

100. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ. 2014 Jul 10;349:g4164.

101. Jayakody K, Gunadasa S, Hosker C. Exercise for anxiety disorders: systematic review. Br J Sports Med. 2014;48(3):187-96.

102. Hallgren M, Nguyen T, Herring M, et al. Associations of physical activity with anxiety symptoms and disorders: Findings from the Swedish National March Cohort. General Hospital Psychiatry. 2019;58:45-50.

103. Yu Q, Wong KK, Lei OK, et al. Comparative Effectiveness of Multiple Exercise Interventions in the Treatment of Mental Health Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Sports Med Open. 2022 Oct 29;8(1):135.

104. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(9):CD004366.

105. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, et al. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms. Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry. 2018;75(6):566-576.

106. Carmin C, Ownby R, Fontanella C, et al. Impact of Mental Health Treatment on Outcomes in Patients With Heart Failure and Ischemic Heart Disease. Journal of the American Heart Association. 2024;0:e031117.

107. van Dis EAM, van Veen SC, Hagenaars MA, et al. Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2020;77(3):265-273.

108. Papola D, Ostuzzi G, Tedeschi F, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. The British Journal of Psychiatry. 2022;221:507-519.

109. Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, et al. Psychotherapies for Generalized Anxiety Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA Psychiatry. 2024;81(3):250-259.

110. Plessen CY, Karyotaki E, Miguel C, et al. Exploring the efficacy of psychotherapies for depression: a multiverse meta-analysis. BMJ Ment Health. 2023;26(1):e300626.

111. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. The British Journal of Psychiatry. 2016;209(6):460.

112. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H. Effect of cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. J Consult Clin Psychol. 2014;82(3):375-91.

113. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, et al. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Depression: A Systematic Review and Individual Patient Data Network Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;78(4):361-371.

114. Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F, et al. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. World Psychiatry. 2023;2:305-314.

115. Ricci C, Wood A, Muller D, et al. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study. BMJ. 2018;361:k934.

116. Millwood I, Walters R, Mei X, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. The Lancet. 2019;10183:1831-1842.

117. Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022;79(6):550-559.

118. Jones ME, Campbell G, Patel D, et al. Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2013;2013:647476.

119. Salvo F, Pariente A, Shakir S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies.Clin Pharmacol Ther. 2016;99(3):306-14.

120. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(4):490-7.

121. Piña I, Di Palo K, Ventura H, et al. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2018;20:2346-2359.

122. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 12-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа,

123. Fanoe S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. European Heart Journal 2014;35:1306-1315.

124. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. Psychosomatics. 2018;59(2):105-122.

125. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. BMJ 2013;346.

126. Kasper S, Gastpar M, Muller WE, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder - a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(6):859-69.

127. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, et al. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. Phytomedicine. 2019;65:153099.

128. Zhao X, Zhang H, Wu Y, Yu C. The efficacy and safety of St. John's wort extract in depression therapy compared to SSRIs in adults: A meta-analysis of randomized clinical trials. Adv Clin Exp Med. 2023;32(2):151-161.

129. Cui YH, Zheng Y. A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016;12:1715-23.

130. de Vries Y, Roest A, Bos E, et al. Predicting antidepressant response by monitoring early improvement of individual symptoms of depression: individual patient data meta-analysis. The British Journal of Psychiatry. 2019;214:4-10.

131. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, Bandelow B. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. Hum Psychopharmacol. 2009;24(4):269-75.

132. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol. 2015;29(5):459-525.

133. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, et al. Use of serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of bleeding complications in patients on anticoagulant or antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2022;54(1):80-97.

134. Montastruc JL, Bura-Rivière A. Association of antidepressants plus antithrombotics and bleeding risk: a pharmacovigilance study. Eur J Clin Pharmacol. 2024;80(2):283-285.

135. Rahman AA, Platt RW, Beradid S, et al. Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding. JAMA Netw Open.

2024;7(3):e243208.

136. Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, et al. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: Population-Based Cohort Study of Older Adults. Am J Kidn Dis. 2016;69(1):87-96.

137. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA, et al. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. Consult Pharm. 2016;31(3):139-50.

138. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, et al. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Class-by-Class Review of Literature. Psychosomatics. 2014;55:536-547.

139. Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. Psychopharmacology (Berl). 2017;234(20):3075-3081.

140. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. Ann Pharmacother. 2013;47(10):1330-41.

141. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry. 2014;75(5):e441-9.

142. Van Leeuwen E, Driel ML, Horowitz MA, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 4. Art. No.: CD013495.

143. Almuwaqqat Z, Jokhadar M, Norby FL, et al. Association of Antidepressant Medication Type With the Incidence of Cardiovascular Disease in the ARIC Study. J Am Heart Assoc. 2019 Jun 4;8(11):e012503.

144. Coupland C, Hill T, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of cardiovascular outcomes in people aged 20 to 64: cohort study using primary care database. BMJ. 2016;352.

145. Mease PJ, Zimetbaum PJ, Duh, et al. Epidemiologic Evaluation of Cardiovascular Risk in Patients Receiving Milnacipran, Venlafaxine, or Amitriptyline: Evidence from French Health Data. Ann Pharmacother. 2011;45(2):179-88.

146. Maslej MM, Bolker BM, Russell MJ, et al. The Mortality and Myocardial Effects of Antidepressants Are Moderated by Preexisting Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. Psychotherapy and Psychosomatics. 2017;86(5):268-282.

147. NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. January 2020. 43 p.

148. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more "behavioural" addiction than dependence. Psychopharmacology (Berl). 2003;167(3):297-303.

149. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Apr 27;12(4):e0174730.

150. Poly T, Islam M, Yang H, et al. Association between benzodiazepines use and risk of hip fracture in the elderly people: A meta-analysis of observational studies. Joint Bone Spine. 2020;3:241-249.

151. Kim JH, Song YK, Jang HY, et al. Major Adverse Cardiovascular Events in Antidepressant Users Within Patients With Ischemic Heart Diseases: A Nationwide Cohort Study. J Clin Psychopharmacol. 2020 Sep/Oct;40(5):475-481.

152. Andersson N, Wohlfahrt J, Feenstra B, et al. Cumulative Incidence of Thiazide-Induced Hyponatremia. Ann Intern Med. 2024;1:1-11.

153. Jang HY, Kim JH, Song YK, et al. Antidepressant Use and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients Without Known Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. Front Pharmacol. 2020 Dec 10;11:594474.

154. Al Dawsari A, Bushell TJ, Abutheraa N, et al. Use of sedative-hypnotic medications and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(4):1567-1589.

155. Stott J, Saunders R, Desai R, et al. Associations between psychological intervention for anxiety disorders and risk of dementia: a prospective cohort study using national health-care records data in England. The Lancet Healthy Longevity. 2023;1:e12-e22.

156. Osler M, Jorgensen M. Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics With Subsequent Dementia in Patients With Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. AJP. 2020;6:497-505.

157. Ray WA, Stein CM, Murray KT, et al. Association of Antipsychotic Treatment With Risk of Unexpected Death Among Children and Youths. JAMA Psychiatry. 2019;76(2):162-171.

158. Salvo F, Pariente A, Shakir S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies.Clin Pharmacol Ther. 2016;99(3):306-14.

159. Suvisaari J, Partti K, Perala J, et al. Mortality and Its Determinants in People With Psychotic Disorder. Psychosom Med 2013;75(1):60-7.

160. Hasnain M, Vieweg WV. QTc interval prolongation and torsade de pointes associated with second-generation antipsychotics and antidepressants: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014;28(10):887-920.

161. Huang K-L, Fang C-J, Hsu C-C, et al. Myocardial infarction risk and antipsychotics use revisited: a meta-analysis of 10 observational studies. Journal of Psychopharmacology. 2017;31(12):1544-1555.

162. Yu ZH, Jiang HY, Shao L, et al. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(3):624-32.

163. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multiepisode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;10202:939-951.

164. Pillinger T, McCutcheon R, Vano L, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2020;1:64-77.

165. NHS Foundation. Guidance on the Use of Antipsychotics. 2018. 60 p.

166. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third edition. 2021. 299 p.

167. Российское общество психиатров. Паническое расстройство. 2021. 113 с.

168. Olariu E, Forero CG, Castro-Rodriguez JI, et al. Detection of anxiety disorders in primary care: a meta-analysis of assisted and unassisted diagnoses. Depress Anxiety. 2015;32(7):471-84.

169. Bandelow B, Reitt M, Röver C, et al. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2015;30(4):183-92.

170. Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Depress Anxiety. 2018;35(6):502-514.

171. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1.

172. Parker E, Banfield M, Fassnacht D, et al. Contemporary treatment of anxiety in primary care: a systematic review and meta-analysis of outcomes in countries with universal healthcare. BMC Family Practice. 2021;1:92.

173. Bandelow B, Werner A, Kopp I, et al. The German Guidelines for the treatment of anxiety disorders: first revision. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2022;4:571-582.

174. Christensen A, Dixon J, Juel K, et al. Psychometric properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cardiac disease: results from the DenHeart survey. Health and Quality of Life Outcomes. 2020;1:9.

175. Bolgeo T, Di Matteo R, Simonelli N, et al. Psychometric properties and measurement invariance of the 7-item General Anxiety Disorder scale (GAD-7) in an Italian coronary heart disease population. J Affect Disord. 2023 Aug 1;334:213-219.

176. Guaiana G, Meader N, Barbui C, et al. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 11. Art. No.: CD012729.

177. Chawla N, Anothaisintawee T, Charoenrungrueangchai K, et al. Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2022;376:e066084.

178. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, et al. Psychological

and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. Cogn Behav Ther. 2020;49(1):1-21.

179. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;10173:768-777.

180. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2017;32(1):49-55.

181. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. Psychiatry Res. 2017;249:102-108.

182. Rebar AL, Stanton R, Geard D, et al. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. Health Psychol Rev. 2015;9(3):366-78.

183. Ramos-Sanchez CP, Schuch FB, Seedat S, et al. The anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and related disorders: An update of the available meta-analytic evidence. Psychiatry Res. 2021;302:114046.

184. Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders - a meta-analysis. J Affect Disord. 2010;123(1-3):9-16.

185. Batelaan NM, et al. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. BMJ. 2017;358.

186. Perna G, Alciati A, Riva A, et al. Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review. Curr Psychiatry Rep. 2016;18(3):23.

187. Nelson H, Cantor A, Pappas M, et al. Screening for Anxiety in Adolescent and Adult Women. Annals of Internal Medicine. 2020;1:29-41.

188. Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 12.

189. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD010677.

190. Guerlais M, Grall-Bronnec M, Feuillet F, et al. Dependence on prescription benzodiazepines and Z-drugs among young to middle-aged patients in France. Subst Use Misuse. 2015;50(3):320-7.

191. Martin JL, Sainz-Pardo M, Furukawa TA, et al. Benzodiazepines in generalized anxiety disorder: heterogeneity of outcomes based on a systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Psychopharmacol. 2007;21(7):774-82.

192. Shinfuku M, Kishimoto T, Uchida H, et al. Effectiveness and safety of long-term benzodiazepine use in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol. 2019;34(5):211-221. van Dis EAM, van Veen SC, Hagenaars MA, et al. Long-term Outcomes of Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety-Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2020;77(3):265-273.

193. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342.

194. Ahmed S, Bachu R, Kotapati P, et al. Use of Gabapentin in the Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. Front Psychiatry. 2019 May 7;10:228.

195. Kim HS, Kim EJ. Effects of Relaxation Therapy on Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Psychiatr Nurs. 2018;32(2):278-284.

196. Wang J, Wu X, Lai W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Aug 23;7(8):e017173.

197. Российское общество психиатров. Биполярное аффективное расстройство. 2021. 161 с.

198. Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Вероятностная диагностика биполярного аффективного расстройства: современные подходы, возможности и ограничения. Томск. 2023. 162 с.

199. Daveney J, Panagioti M, Waheed W, et al. Unrecognized bipolar disorder in patients with depression managed in primary care: A systematic review and meta-analysis. General Hospital Psychiatry. 2019;58:71-76.

200. Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2023;9:693-705.

201. Cerimele JM, Chwastiak LA, Dodson S, et al. The Prevalence of Bipolar Disorder in Primary Care Patients With Depression or Other Psychiatric Complaints: A Systematic Review. Psychosomatics. 2013;54(6):515-24.

202. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, et al. Comparative benefits and harms of second generation antidepressants and cognitive behavioral therapies in initial treatment of major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2015;351.

203. Gartlehner G, Dobrescu A, Chapman A, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis for a Clinical Guideline by the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;2:196-211.

204. Cuijpers P, Oud M, Karyotaki E, et al. Psychologic Treatment of Depression Compared With Pharmacotherapy and Combined Treatment in Primary Care: A Network Meta-Analysis. Ann Fam Med. 2021;19(3):262-270.

205. Krijnen-de Bruin E, Scholten W, Muntingh A, et al. Psychological interventions to prevent relapse in anxiety and depression: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2022 Aug 12;17(8):e0272200.

206. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence. The Lancet. 2015;386:63-73.

207. Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, et al. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three-group, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2018;5(5):401-410.

208. Breedvelt J, Warren F, Segal Z, et al. Continuation of Antidepressants vs Sequential Psychological Interventions to Prevent Relapse in Depression: An Individual Participant Data Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;8:868-875.

209. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E, et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. World Psychiatry. 2020;19(1):92-107.

210. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. World Psychiatry. 2021;20(3):387-396.

211. Guidi J, Fava G. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2021;3:261-269.

212. Noetel M, Sanders T, Gallardo-Gómez D, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2024;384:e075847.

213. Schuch F, Vancampfort D, Firth J, et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2017;210:139-150.

214. Schuch F, Vancampfort D, Richards J, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. Journal of Psychiatric Research. 2016;77:42-51.

215. Kvam S, Kleppe C, Nordhus I, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2016;202:67-86.

216. Haddad M, Walters P, Phillips R, et al. Detecting depression in patients with coronary heart disease: a diagnostic evaluation of the PHQ-9 and HADS-D in primary care, findings from the UPBEAT-UK study. PLoS One. 2013 Oct 10;8(10):e78493.

217. Yuan J, Ding R, Wang L, et al. Screening for depression in acute coronary syndrome patients: A comparison of Patient Health Questionnaire-9 versus Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression. Journal of Psychosomatic Research. 2019;121:24-28..

218. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and Anxiety

as Predictors of 2-Year Cardiac Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Arch Gen Psychiatry 2008;65:62-71.

219. Krittanawong C, Maitra N, Qadeer Y, et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine. 2023;9:881-895.

220. Harshfield E, Pennells L, Schwartz J, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. JAMA. 2020;23:2396-2405.

221. Lee S, Yun J, Ko S, et al. Impacts of gender and lifestyle on the association between depressive symptoms and cardiovascular disease risk in the UK Biobank. Scientific Reports. 2023;1:10758.

222. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. JAMA Psychiatry. 2020;10:1052-1063.

223. Chen X, Liu Z, Yang Y, et al. Depression Status, Lifestyle, and Metabolic Factors With Subsequent Risk for Major Cardiovascular Events: The China Cardiometabolic Disease and Cancer Cohort (4C) Study. Front Cardiovasc Med. 2022 May 26;9:865063.

224. Wei J, Hou R, Zhang X, et al. The association of late-life depression with all-cause and cardiovascular mortality among community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry. 2019;215:449-455.

225. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder. 2022. 159 p.

226. Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care. N Engl J Med. 2021;14:1257-1267.

227. Kato M, Hori H, Inoue T, et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2021;26(1):118-133.

228. Zhou D, Lv Z, Shi L, et al. Effects of antidepressant medicines on preventing relapse of unipolar depression: a pooled analysis of parametric survival curves. Psychol Med. 2022;52(1):48-56.

229. Liu X, Momen NC, Molenaar N, et al. Discontinuation of antidepressants: Is there a minimum time on treatment that will reduce relapse risk? J Affect Disord. 2021 Jul 1;290:254-260.

230. Leung LB, Chu K, Rose D, et al. Electronic Population-Based Depression Detection and Management Through Universal Screening in the Veterans Health Administration. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e221875.

231. Brinck-Claussen UØ, Curth NK, Christensen K, et al. Improving the precision of depression diagnosis in general practice: a cluster-randomized trial. BMC Fam Pract. 2021 May 7;22(1):88.

232. Löwe B, Scherer M, Braunschneider L, et al. Clinical effectiveness of patient-targeted feedback following depression screening in general practice (GET.FEEDBACK.GP): an investigator-initiated, prospective, multicentre, three-arm, observer-blinded, randomised controlled trial in Germany. The Lancet Psychiatry. 2024.

233. Moradi Y, Albatineh A, Mahmoodi H, et al. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. Clinical Diabetes and Endocrinology. 2021;1:4.

234. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M, et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. Transl Psychiatry. 2017 Jan 24;7(1):e1007.

235. Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, et al. Effect of Exercise Training on Depressive Symptoms Among Patients With a Chronic Illness: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med 2012;172(2):101-11.

236. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2018;391:1357-1366.

237. Li CT, Bai YM, Huang YL, et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. Br J Psychiatry 2012;200(1):45-51.

238. Российское общество психиатров. Посттравматическое стрессовое расстройство. 2023. 200 с.

239. Coventry PA, Meader N, Melton H, et al. Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. PLoS Med. 2020 Aug 19;17(8):e1003262.

240. Merz J, Schwarzer G, Gerger H. Comparative Efficacy and Acceptability of Pharmacological, Psychotherapeutic, and Combination Treatments in Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Network Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):904-913.

241. Lee DJ, Schnitzlein CW, Wolf JP, et al. Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments. Depress Anxiety. 2016;33(9):792-806.

242. Lewis C, Roberts NP, Andrew M, et al. Psychological therapies for post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. Eur J Psychotraumatol. 2020 Mar 10;11(1):1729633.

243. Rauch SAM, Kim HM, Powell C, et al. Efficacy of Prolonged Exposure Therapy, Sertraline Hydrochloride, and Their Combination Among Combat Veterans With Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry. 2019;76(2):117-126.

244. Phelps AJ, Lethbridge R, Brennan S, et al. Australian guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: Updates in the third edition. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2022;56(3):230-247.

245. Zoellner L, Roy-Byrne P, Mavissakalian M, et al. Doubly Randomized Preference Trial of Prolonged Exposure Versus Sertraline for Treatment of PTSD. AJP. 2019;4:287-296.

246. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 3. Art. No.: CD002795.

247. de Moraes Costa G, Zanatta FB, Ziegelmann PK, et al. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. J Psychiatr Res. 2020;130:412-420.

248. Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. Psychol Med. 2018;48(12):1975-1984.

249. LeardMann CA, Kelton ML, Smith B, et al. Prospectively assessed posttraumatic stress disorder and associated physical activity. Public Health Rep. 2011 May-Jun;126(3):371-83.

250. Jadhakhan F, Lambert N, Middlebrook N, et al. Is exercise/physical activity effective at reducing symptoms of post-traumatic stress disorder in adults — A systematic review. Frontiers in Psychology. 2022;13.

251. Björkman F, Ekblom Ö. Physical Exercise as Treatment for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mil Med. 2022 Aug 25;187(9-10):e1103-e1113.

252. Guina J, Rossetter SR, Derhodes BJ, et al. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Psychiatr Pract. 2015;21(4):281-303.

253. Gates M, Holowka D, Vasterling J, et al. Posttraumatic Stress Disorder in Veterans and Military Personnel: Epidemiology, Screening, and Case Recognition. Psychological services. 2012;9:361-382.

254. ECNP/EBC. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. European Neuropsychopharmacology. 2011;21:655-679

255. Huo N, Vemuri P, Graff-Radford J, et al. Sex Differences in the Association Between Midlife Cardiovascular Conditions or Risk Factors With Midlife Cognitive Decline. Neurology. 2022 Feb 8;98(6):e623-e632.

256. Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: A meta-analysis. Brain Behav. 2021;11(5):e02108.

257. Adelborg K, Horváth-Puhó E, Ording A, et al. Heart failure and risk of dementia: a Danish nationwide population-based cohort study. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):253-260.

258. Li Chenglong, Zhu Yidan, Ma Yanjun, et al. Association of Cumulative Blood Pressure With Cognitive Decline, Dementia,

and Mortality. Journal of the American College of Cardiology. 2022;14:1321-1335.

259. Kuźma E, Lourida I, Moore SF, et al. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement. 2018;14(11):1416-1426.

260. Zuin M, Roncon L, Passaro A, et al. Risk of dementia in patients with atrial fibrillation: Short versus long follow-up. A systematic review and meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2021;10:1488-1500.

261. Российское общество психиатров, Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. 2020. 239 с.

262. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2020 Feb 25;323(8):764-785.

263. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER). The Lancet. 2015;385:2255-2263.

264. Na R, Yang J, Yeom Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Moderate to Severe Dementia. Psychiatry Investig. 2019;16(5):325-335.

265. Woods B, Rai HK, Elliott E, et al. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 1. Art. No.: CD005562.

266. Kudlicka A, Martyr A, Bahar-Fuchs A, et al. Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD013388.

267. Bahar-Fuchs A, Martyr A, Goh A, et al. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD013069.

268. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, et al. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J Alzheimers Dis. 2017;60(2):401-425.

269. McShane R, Westby MJ, Roberts E, et al. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 20;3(3):CD003154.

270. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD001191.

271. Vaci N, Koychev I, Kim C, et al. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. The British Journal of Psychiatry. 2021;218:261-267.

272. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N, et al. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0123289.

273. Saragih I, Tonapa S, Saragih I, et al. Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. International Journal of Nursing Studies. 2022;128:104181.

274. Rojas-Fernandez CH. Little Evidence That Cholinesterase Inhibitors Prevent Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia, but They Are Associated With Adverse Effects. Evid Based Ment Health. 2013;16(2):39

275. Halling A, Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. Eur J Gen Pract. 2006;12(3):114-9.

276. Mulligan M, Murphy R, Reddin C, et al. Population attributable fraction of hypertension for dementia: global, regional, and national estimates for 186 countries. eClinicalMedicine. 2023;60.

277. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1.

278. Davis K, Bishara D, Perera G, et al. Benefits and Harms of Statins in People with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc. 2020;68(3):650-658.

279. Parish S, Mafham M, Offer A, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. European Heart Journal. 2022 ;43(21):2010-9.

280. Doyle F, McGee H, Conroy R, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Sex Differences in Depression and Prognosis in Persons With Myocardial Infarction: A MINDMAPS Study. Psychosomatic Medicine 2015;77:419-28.

281. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, et al. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. Br J Psychiatry 2013;203(2):90-102.

282. Li J, Ji F, Song J, et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. BMJ Open. 2020 Jul 9;10(7):e034135.

283. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, et al. Prognostic Association of Anxiety Post Myocardial Infarction With Mortality and New Cardiac Events: A Meta-Analysis. Psychosom Med 2010;72(6):563-9.

284. Kronish IM, Edmondson D, Moise N, et al. Posttraumatic stress disorder in patients who rule out versus rule in for acute coronary syndrome. Gen Hosp Psychiatry. 2018 Jul-Aug;53:101-107.

285. Edmondson D, Richardson S, Falzon L, et al. Posttraumatic stress disorder prevalence and risk of recurrence in acute coronary syndrome patients: a meta-analytic review. PLoS One. 2012;7(6):e38915.

286. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, et al. Symptoms of anxiety and depression and risk of acute myocardial infarction: the HUNT 2 study. Eur Heart J. 2014;35(21):1394-1403.

287. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364(9438):953-62.

288. Jeffrey FS, Timothy C, Angelique Z, et al. Anxiety disorders increase risk for incident myocardial infarction in depressed and nondepressed Veterans Administration patients. American heart journal. 2010;159[5]:772-779.

289. Chen YH, Tsai SY, Lee HC, et al. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction for Patients With Panic Disorder: A Nationwide Population-Based Study. Psychosom Med. 2009;71(7):798-804.

290. Flygare O, Boberg J, Rück C, et al. Association of anxiety or depression with risk of recurrent cardiovascular events and death after myocardial infarction: A nationwide registry study. International Journal of Cardiology. 2023;381:120-127.

291. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. Circulation. 2014;129:1350-1369.

292. Myers V, Gerber Y, Benyamini Y, et al. Post-myocardial infarction depression: Increased hospital admissions and reduced adoption of secondary prevention measures - A longitudinal study. Journal of Psychosomatic Research. 2012;2(1):5-10.

293. Kim JM, Stewart R, Bae KY, et al. Effects of depression co-morbidity and treatment on quality of life in patients with acute coronary syndrome: the Korean depression in ACS (K-DEPACS) and the escitalopram for depression in ACS (EsDEPACS) study. Psychol Med. 2015;45(8):1641-52.

294. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:792-798.

295. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. JAMA. 2002;288:701-709.

296. van Melle JP, de Jonge P, Honig A, et al. Effects of antidepressant treatment following myocardial infarction. Br J Psychiatry 2007;190:460-6.

297. Kim J, Stewart R, Lee Y, et al. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018;320(4):350-358.

298. Abdullah A, Eigbire G, Salama A, et al. Impact of delirium on patients hospitalized for myocardial infarction: A propensity score analysis of the National Inpatient Sample. Clin Cardiol.

2018;41(7):910-915.

299. Jäckel M, Zotzmann V, Wengenmayer T, et al. Incidence and predictors of delirium on the intensive care unit after acute myocardial infarction, insight from a retrospective registry. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;6:1072-1081.

300. Patil S, Gonuguntala K, Rojulpote C, et al. Delirium is an important predictor of mortality in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction: insight from National Inpatient Sample database. Coron Artery Dis. 2020;31(8):665-670.

301. Kang H-J, Stewart R, Bae K-Y, et al. Effects of depression screening on psychiatric outcomes in patients with acute coronary syndrome: Findings from the K-DEPACS and EsDEPACS studies. Int J Card. 2015;190:114-121.

302. Kronish IM, Moise N, Cheung YK, et al. Effect of Depression Screening After Acute Coronary Syndromes on Quality of Life: The CODIACS-QoL Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2020;180(1):45-53.

303. Sweda R, Siontis GCM, Nikolakopoulou A, et al. Antidepressant treatment in patients following acute coronary syndromes: a systematic review and Bayesian meta-analysis. ESC Heart Fail. 2020 Sep 16;7(6):3610-20.

304. Huang K-L, Fang C-J, Hsu C-C, et al. Myocardial infarction risk and antipsychotics use revisited: a meta-analysis of 10 observational studies. Journal of Psychopharmacology. 2017;31(12):1544-1555.

305. Yu ZH, Jiang HY, Shao L, et al. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(3):624-32.

306. Ben-Shoshan J, Segman-Rosenstveig Y, Arbel Y, et al. Comparison of Triggering and Nontriggering Factors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Extent of Coronary Arterial Narrowing. Am J Card. 2016;117(8):1219-1223.

307. Tofler GH, Kopel E, Klempfner R, et al. Triggers and Timing of Acute Coronary Syndromes. Am J Card. 2017;119(10):1560-1565.

308. Chan B, Buckley T, Tofler G, et al. Emotional Stress and Physical Exertion as Triggers of Acute Myocardial Infarction. American Journal of Cardiology. 2023;203:285-287.

309. Smyth A, O'Donnell M, Lamelas P, et al. Physical Activity and Anger or Emotional Upset as Triggers of Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2016;134:1059-1067

310. Lissåker CT, Norlund F, Wallert J, et al. Persistent emotional distress after a first-time myocardial infarction and its association to late cardiovascular and non-cardiovascular mortality. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(14):1510-1518.

311. Park Y, Bateman BT, Kim DH, et al. Use of haloperidol versus atypical antipsychotics and risk of in-hospital death in patients with acute myocardial infarction: cohort study. BMJ. 2018;360.

312. Kemp AH, Brunoni AR, Nunes MA, et al. The association between mood and anxiety disorders, and coronary heart disease in Brazil: a cross-sectional analysis on the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Front Psychol. 2015;6:187.

313. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. BMC Psychiatry. 2014;14(1):1-11.

314. Poole L, Steptoe A. Depressive symptoms predict incident chronic disease burden 10-years later: Findings from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). Journal of Psychosomatic Research. 2018;113:30-36.

315. Herbst S, Pietrzak RH, Wagner J et al. Lifetime Major Depression is Associated With Coronary Heart Disease in Older Adults: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychosom Med 2007;69:729-34.

316. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, et al. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol 2010;56(1):38-46.

317. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, et al. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Am J Card. 2016;118(4):511-519.

318. Tully PJ, Turnbull DA, Beltrame J, et al. Panic disorder and incident coronary heart disease: a systematic review and meta-regression in 1131612 persons and 58111 cardiac events. Psychol Med. 2015;45(14):2909-20.

319. Akosile W, Colquhoun D, Young R, et al. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: a meta-analysis. Australas Psychiatry. 2018;26(5):524-530.

320. Edmondson D, Kronish IM, Shaffer JA, et al. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: A meta-analytic review. American heart journal. 2013;166[5]:806-814.

321. Белялов Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2017;89(8):104-109.

322. Derisi MM, Nasiri MJ, Aryan A, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. J Res Med Sci. 2022 Feb 18;27:12.

323. Boyle SH, Samad Z, Becker RC, et al. Depressive Symptoms and Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Heart Disease. Psychosom Med 2013;75(9):822-31.

324. Geovanini GR, Gowdak LHW, Pereira AC et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. CHEST. 2014;146:73-80.

325. Schopfer DW, Regan M, Heidenreich PA, Whooley MA. Depressive Symptoms, Cardiac Disease Severity, and Functional Status in Patients With Coronary Artery Disease (from the Heart and Soul Study). Am J Card. 2016;118(9):1287-1292.

326. Papasavvas T, Alhashemi M, Micklewright D. Association Between Depressive Symptoms and Exercise Capacity in Patients With Heart Disease: A Meta-analysis. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2017;37(4):239-49.

327. Lin S, Zhang H, Ma A. The association between depression and coronary artery calcification: A meta-analysis of observational studies. J Affect Disord. 2018;232:276-282.

328. Tusa N, Kautiainen H, Elfving P, et al. Depressive symptoms decrease health-related quality of life of patients with coronary artery disease and diabetes: a 12-month follow up study in primary care. Scand J Prim Health Care. 2023;41(3):276-286.

329. Martens EJ, de Jonge P, Na B, et al. Scared to Death? Generalized Anxiety Disorder and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. Arch Gen Psychiatry 2010;67(7):750-8.

330. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H, et al. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk J Psychosom Res. 2014;77(6):439-48.

331. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. Am Heart J. 2015;170(6):1105-1115.

332. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, et al. Mental Stress–Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction. Circulation. 2018;137(8):794.

333. Wei J, Rooks C, Ramadan R, et al. Meta-analysis of mental stress-induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. The American journal of cardiology 2014;114:187-192.

334. Liang X, Huang Y, Han X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: A meta-analysis. Brain Behav. 2021;11(5):e02108.

335. Laporte S, Chapelle C, Caillet P, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. Pharmacol Res. 2017;118:19-32.

336. Magán I, Jurado-Barba R, Casado L, et al. Efficacy of psychological interventions on clinical outcomes of coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. Journal of Psychosomatic Research. 2022;153:110710.

337. Doyle F, Freedland K, Carney R, et al. Hybrid Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Interventions for Depressive Symptoms in Patients With Coronary Artery Disease. Psychosomatic Medicine. 2021;83.

338. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. European Heart Journal. 2023;6:452-469.

339. Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, et al. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms. Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical

Trials. JAMA Psychiatry. 2018;75(6):566-576.

340. Hallgren M, Kraepelien M, Öjehagen A, et al. Physical exercise and internet-based cognitive–behavioural therapy in the treatment of depression: randomised controlled trial. The British Journal of Psychiatry 2015;207:227-234.

341. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al. Exercise and Pharmacological Treatment of Depressive Symptoms in Patients With Coronary Heart Disease: Results From the UPBEAT (Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy) Study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(12):1053-1063.

342. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of Depression and Anxiety Improvement on Adherence to Medication and Health Behaviors in Recently Hospitalized Cardiac Patients. The American journal of cardiology. 2012;109[10]:1266-1271.

343. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-Analysis: Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives. Circulation 2011;123(15):1611-21.

344. Lapa ME, Swabe GM, Rollman BL, et al. Assessment of Depression and Adherence to Guideline-Directed Medical Therapies Following Percutaneous Coronary Intervention. JAMA Netw Open. 2022;5(12):e2246317.

345. Kronish IM, Rieckmann N, Halm EA et al. Persistent depression affects adherence to secondary prevention behaviors after acute coronary syndromes. J Gen Intern Med. 2006;21(11):1178-83.

346. Dempe C, Jünger J, Hoppe S, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease. Journal of Psychosomatic Research. 2013;74(2):122-127.

347. Greaves D, Psaltis P, Ross T, et al. Cognitive outcomes following coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of 91,829 patients. International Journal of Cardiology. 2019;289:43-49.

348. van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K, et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(5):552-8.

349. Zhang WY, Nan N, Song XT, et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019 Aug 20;9(8):e026445.

350. Geulayov G, Novikov I, Dankner D, Dankner R. Symptoms of depression and anxiety and 11-year all-cause mortality in men and women undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. J Psychosom Res. 2018;105:106-114.

351. Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U. Association between preoperative depression and long-term survival following coronary artery bypass surgery - A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;222:462-466.

352. Bouchard V, Robitaille A, Perreault S, et al. Psychological distress, social support, and use of outpatient care among adult men and women with coronary artery disease or other non-cardiovascular chronic disease. Journal of Psychosomatic Research. 2023;165:111131.

353. Rawashdeh SI, Ibdah R, Kheirallah KA, et al. Prevalence Estimates, Severity, and Risk Factors of Depressive Symptoms among Coronary Artery Disease Patients after Ten Days of Percutaneous Coronary Intervention. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2021 Sep 16;17:103-113.

354. Pedersen SS, Denollet J, van Gestel YR, et al. Clustering of psychosocial risk factors enhances the risk of depressive symptoms 12-months post percutaneous coronary intervention. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008;15(2):203-9.

355. Williams B, Riangwiwat T, Voyce S, et al. Burden and Predictors of Chest Pain-Related Health-Care Utilization Following Percutaneous Coronary Intervention. American Journal of Cardiology. 2021;160:31-39.

356. de Jager T, Dulfer K, Radhoe S, et al. Predictive value of depression and anxiety for long-term mortality: differences in outcome between acute coronary syndrome and stable angina pectoris. Int J Card. 2018;250:43-48.

357. Zhang H, Shao B, Wang Q, et al. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9.

358. Yang L, Chen H, Shu T, et al. Risk of incident atrial fibrillation with low-to-moderate alcohol consumption is associated with gender, region, alcohol category: a systematic review and meta-analysis. EP Europace. 2022;5:729-746.

359. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;64(3):281-289.

360. Gehi AK, Sears S, Goli N, et al. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: implications for therapy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23(5):473-8.

361. Thompson TS, Barksdale DJ, Sears SF, et al. The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37(4):439-46.

362. Akintade BF, Chapa D, Friedmann E, Thomas SA. The influence of depression and anxiety symptoms on health-related quality of life in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. J Cardiovasc Nurs. 2015;30(1):66-73.

363. Bamgbade BA, Sanghai SR, McManus DD, et al. Psychosocial and cognitive multimorbidity and health-related quality of life and symptom burden in older adults with atrial fibrillation: The systematic assessment of geriatric elements in atrial fibrillation (SAGE-AF) cohort study. Arch Gerontol Geriatr. 2020 Sep-Oct;90:104117.

364. Taylor EC, O'Neill M, Hughes LD, Moss-Morris R. Atrial fibrillation, quality of life and distress: a cluster analysis of cognitive and behavioural responses. Qual Life Res. 2022;31(5):1415-1425.

365. von Eisenhart Rothe A, Hutt F, Baumert J et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis. Europace 2015;17:1354-1362.

366. Yu S, Zhao Q, Wu P, et al. Effect of anxiety and depression on the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after circumferential pulmonary vein ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012;23 Suppl 1:S17-23.

367. Efremidis M, Letsas KP, Lioni L, et al. Association of quality of life, anxiety, and depression with left atrial ablation outcomes. Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37(6):703-11.

368. Giannone M, Filippini T, Whelton P, et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association. 2022;14:e025653.

369. Zuin M, Roncon L, Passaro A, et al. Risk of dementia in patients with atrial fibrillation: Short versus long follow-up. A systematic review and meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2021;10:1488-1500.

370. Koh Y, Lew L, Franke K, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals . EP Europace. 2022;8:1229-1239.

371. Rosman L, Lampert R, Ramsey C, et al. Posttraumatic Stress Disorder and Risk for Early Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study of 1.1 Million Young Adults. Journal of the American Heart Association. 2019;19:e013741.

372. Voskoboinik A, Kalman J, De Silva A, et al. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2020;1:20-28.

373. Lee S, Choi E, Jung J, et al. Lower risk of stroke after alcohol abstinence in patients with incident atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. European Heart Journal. 2021;46:4759-4768.

374. Lee J, Roh S, Yoon W, et al. Changes in alcohol consumption habits and risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. European Journal of Preventive Cardiology. 2024;1:49-58.

375. Damanti S, Pasina L, Cortesi L, et al. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance. J Am Geriatr Soc. 2018;66(11):2178-2182.

376. Teppo K, Jaakkola J, Airaksinen K, et al. Mental Health Conditions and Nonpersistence of Direct Oral Anticoagulant Use in Patients With Incident Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. Journal of the American Heart Association. 2022;6:e024119.

377. Lapa ME, Swabe GM, Magnani JW. Association of Depression and Adherence to Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2023 Nov 20:e031281.

378. Colquhoun D, Malawaraarachchi N, Ferreira-Jardim A, et al. Poor adherence to anticoagulant therapy: a call to screen and treat depression in patients with atrial fibrillation. Heart, Lung and Circulation. 2015;24:S389-S390.

379. Lampert R, Burg M, Jamner L, et al. Effect of b-blockers

on triggering of symptomatic atrial fibrillation by anger or stress. Heart Rhythm. 2019;8:1167-1173.

380. Kim D, Yang P, Sung J, et al. Less dementia after catheter ablation for atrial fibrillation: a nationwide cohort study. European Heart Journal. 2020;47:4483-4493.

381. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1275-1285.

382. Al-Kaisey AM, Parameswaran R, Bryant C, et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation vs Medical Therapy and Psychological Distress: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(10):925-933.

383. Harrison S, Buckley B, Austin P, et al. Catheter ablation and lower risk of incident dementia and mortality in older adults with atrial fibrillation. Journal of the American Geriatrics Society. 2023;11:3357-3366.

384. Thrall G, Lip GYH, Carroll D, et al. Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. Chest 2007;132:1259-64.

385. Wu H, Li C, Li B, et al. Psychological factors and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review. International Journal of Cardiology. 2022;362:85-92.

386. Shi S, Liu T, Liang J, Hu D, Yang B. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias: A Meta-Analysis. Psychosomatic Medicine. 2017;79(2).

387. Kim Y, Lee K, Han K, et al. Association of Depression With Atrial Fibrillation in South Korean Adults. JAMA Network Open. 2022;1:e2141772-e2141772.

388. Cheng YF, Leu HB, Su CC, et al. Association Between Panic Disorder and Risk of Atrial Fibrillation: A Nationwide Study. Psychosom Med 2013;75(1):30-5.

389. Graff S, Fenger-Grøn M, Christensen B, et al. Long-term risk of atrial fibrillation after the death of a partner. Open Heart. 2016;3(1).

390. Wei D, Olofsson T, Chen H, et al. Death of a child and the risk of atrial fibrillation: a nationwide cohort study in Sweden. European Heart Journal. 2021;15:1489-1495.

391. Suzuki H, Ohira T, Takeishi Y, et al. Increased prevalence of atrial fibrillation after the Great East Japan Earthquake: Results from the Fukushima Health Management Survey. Int J Card. 2015;198:102-105.

392. Kupper N, van den Broek KC, Widdershoven J, Denollet J. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress. Front Psychol. 2013;4:192.

393. Perret-Guillaume C, Briancon S, Wahl D, et al. Quality of Life in elderly inpatients with atrial fibrillation as compared with controlled subjects. J Nutr Health Aging. 2010;14(2):161-6.

394. Sadlonova M, Salzmann S, Senges J, et al. Generalized anxiety is a predictor of impaired quality of life in patients with atrial fibrillation: Findings from the prospective observational ARENA study. Journal of Psychosomatic Research. 2024;176:111542.

395. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. EP Europace. 2018;8:1252-1258.

396. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. Eur Heart J. 2017;38(34):2612-2618.

397. Koh Y, Lew L, Franke K, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals . EP Europace. 2022;8:1229-1239.

398. Marcus G, Vittinghoff E, Whitman I, et al. Acute Consumption of Alcohol and Discrete Atrial Fibrillation Events. Ann Intern Med. 2021;11:1503-1509.

399. Gallagher C, Hendriks JML, Elliott AD, et al. Alcohol and incident atrial fibrillation – A systematic review and meta-analysis. Int J Card. 2017;246:46-52.

400. Stecker EC, Reinier K, Marijon E, et al. Public health burden of sudden cardiac death in the United States. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7(2):212-7.

401. Salvo F, Pariente A, Shakir S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies.Clin Pharmacol Ther. 2016;99(3):306-14.

402. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. The New England Journal of Medicine 2009;360(3):225-35.

403. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2013;2013:247486.

404. Wang M, Szepietowska B, Polonsky B, et al. Risk of Cardiac Events Associated With Antidepressant Therapy in Patients With Long QT Syndrome. Am J Card. 2018;121(2):182-187.

405. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry. 2014;75(5):e441-9.

406. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation. 2001 Jan 2;103(1):89-95.

407. Hintsa T, Määttänen I, Hintsanen M, et al. Work stress and the long QT syndrome: high job strain and effort-reward imbalance at work associated with arrhythmic risk in the long QT syndrome. J Occup Environ Med. 2013;55(12):1387-93.

408. Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. Heart Rhythm. 2004;1(3):276-83.

409. Ghezzi E, Sharman R, Selvanayagam J, et al. Burden of mood symptoms and disorders in implantable cardioverter defibrillator patients: a systematic review and meta-analysis of 39 954 patients. EP Europace. 2023;25(6):euad130.

410. Miller J, Thylén I, Elayi S, et al. Multi-morbidity burden, psychological distress, and quality of life in implantable cardioverter defibrillator recipients: Results from a nationwide study. Journal of Psychosomatic Research. 2019;120:39-45.

411. Januszkiewicz Ł, Barra S, Providencia R, et al. Long-term quality of life and acceptance of implantable cardioverter-defibrillator therapy: results of the European Heart Rhythm Association survey. EP Europace. 2022;5:860-867.

412. Fanoe S, Kristensen D, Fink-Jensen A, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. European Heart Journal 2014;35:1306-1315.

413. Белялов Ф.И. Белялов Ф.И. Аритмии сердца. 9-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. с. 412-415 с.

414. Jeon SH, Jaekal J, Lee SH, et al. Effects of nortriptyline on QT prolongation: a safety pharmacology study. Hum Exp Toxicol. 2011;30(10):1649-56.

415. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. Ann Pharmacother. 2013;47(10):1330-41.

416. Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, et al. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(5):679-88.

417. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. The New England Journal of Medicine 2009;360(3):225-35.

418. NHS Foundation. Guidance on the Use of Antipsychotics. 2018. 60 p.

419. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Third edition. 2021. 299 p.

420. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multiepisode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019;10202:939-951.

421. Fayssoil A, Issi J, Guerbaa M, et al. Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2011;60(3):165-8.

422. Bundgaard J, Thune J, Nielsen J, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator implantation on health-related quality of life in the DANISH trial. EP Europace. 2019;6:900-908.

423. Pan Y., Cai W., Cheng Q., Dong W., An T., Wang J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1121-1130

424. Wu E-L, Chien IC, Lin C-H. Increased risk of hypertension in patients with anxiety disorders: A population-based study. Journal of Psychosomatic Research. 2014;77(6):522-527.

425. Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. J Hypertens. 2012;30(5):842-51.

426. Wu E-L, Chien IC, Lin C-H, Chou Y-J, Chou P. Increased risk of hypertension in patients with major depressive disorder: A population-based study. Journal of Psychosomatic Research. 2012;73(3):169-174.

427. Lim L, Solmi M, Cortese S, et al. Association between anxiety and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;131:96-119.

428. Abouzeid M, Kelsall HL, Forbes AB, et al. Posttraumatic stress disorder and hypertension in Australian veterans of the 1991 Gulf War. Journal of Psychosomatic Research. 2012;72(1):33-38.

429. Sumner JA, Kubzansky LD, Roberts AL, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. Psychol Med. 2016;46(15):3105-3116.

430. Abell J, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. European Heart Journal. 2018;33:3119-3125.

431. Emdin C, Rothwell P, Salimi-Khorshidi G, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia. Stroke. 2016;6:1429-1435.

432. Li Chenglong, Zhu Yidan, Ma Yanjun, et al. Association of Cumulative Blood Pressure With Cognitive Decline, Dementia, and Mortality. Journal of the American College of Cardiology. 2022;14:1321-1335.

433. Cunningham EL, Todd SA, Passmore P, et al. Pharmacological treatment of hypertension in people without prior cerebrovascular disease for the prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 5. Art. No.: CD004034.

434. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2020;323(19):1934-1944.

435. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment. Arch Intern Med. 2002;162:2046-52.

436. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, et al. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Dec 21;43(48):4980-4990.

437. Wang L, Liu Q, Sun D, et al. Effects of Combination Treatment in Hypertensive Patients with Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of 27 Randomized Controlled Trials. Ther Clin Risk Manag. 2022 Mar 5;18:197-211.

438. Graham N, Ward J, Mackay D, et al. Impact of major depression on cardiovascular outcomes for individuals with hypertension: prospective survival analysis in UK Biobank. BMJ Open. 2019 Sep 30;9(9):e024433.

439. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, et al. The Misdiagnosis of Hypertension: The Role of Patient Anxiety. Arch Intern Med 2008;168(22):2459-65.

440. Spruill TM, Pickering TG, Schwartz JE, et al. The impact of perceived hypertension status on anxiety and the white coat effect. Ann Behav Med. 2007;34(1):1-9.

441. Jhalani J, Goyal T, Clemow L, et al. Anxiety and outcome expectations predict the white-coat effect. Blood Press Monit. 2005;10(6):317-9.

442. Li Z., Li Y., Chen L., Chen P., Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Aug;94(31):e1317.

443. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(6):553-561.

444. Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. European Psychiatry. 2017;46:1-15.

445. den Brok M, van Dalen J, Abdulrahman H, et al. Antihypertensive Medication Classes and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2021;22(7):1386-1395.e15.

446. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 14;11(11):CD008170.

447. Breeden M, Gillis A, Salas J, et al. Antidepressant treatment and blood pressure control in patients with comorbid depression and treatment resistant hypertension. Journal of Psychosomatic Research. 2022;153:110692.

448. Breeden M, Gillis A, Salas J, et al. Antidepressant treatment and blood pressure control in patients with comorbid depression and treatment resistant hypertension. Journal of Psychosomatic Research. 2022;153:110692.

449. Turvey CL, Schultz K, Arndt S, et al. Prevalence and correlates of depressive symptoms in a community sample of people suffering from heart failure. J Am Geriatr Soc 2002;50(12):2003-8.

450. Chobufo M, Khan S, Agbor V, et al. 10-Year trend in the prevalence and predictors of depression among patients with heart failure in the USA from 2007-2016. International Journal of Cardiology. 2020;301:123-126.

451. Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, et al. Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure. Int J Cardiol. 2011;147(1):66-73.

452. Khodneva Y, Goyal P, Levitan E, et al. Depressive Symptoms and Incident Hospitalization for Heart Failure: Findings From the REGARDS Study. Journal of the American Heart Association. 2022;7:e022818.

453. Gustad LT, Laugsand LE, Janszky I, Dalen H, Bjerkeset O. Symptoms of anxiety and depression and risk of heart failure: the HUNT Study. Eur J Heart Fail 2014;16:861-870.

454. Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, et al. Association of Anxiety Disorders and Depression With Incident Heart Failure. Psychosomatic Medicine. 2014;76(2):128-36.

455. Lossnitzer N, Herzog W, Stork S, et al. Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2013;167(2):502-7.

456. Kewcharoen J, Tachorueangwiwat C, Kanitsoraphan C, et al. Association between depression and increased risk of readmission in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Minerva Cardiol Angiol. 2021;69(4):389-397.

457. Machado MO, Veronese N, Sanches M, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. BMC Med 2018;16:112

458. Patel N, Chakraborty S, Bandyopadhyay D, et al. Association between depression and readmission of heart failure: A national representative database study. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Sep-Oct;63(5):585-590.

459. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA, Hughes JW. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: A meta-analysis. J Psychosom Res. 2017;94:82-89.

460. IsHak WW, Hamilton MA, Korouri S, et al. Comparative Effectiveness of Psychotherapy vs Antidepressants for Depression in Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2352094.

461. Angermann CE, Gelbrich G, Sto¨rk S, et al. Effect of escitalopram on all cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression: the MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:2683-2693.

462. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and Efficacy of Sertraline for Depression in Patients With Heart Failure: Results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) Trial. J Am Coll Cardiol 2010;56(9):692-9.

463. Hedrick R, Korouri S, Tadros E, et al. The impact of antidepressants on depressive symptom severity, quality of life, morbidity, and mortality in heart failure: a systematic review. Drugs Context 2020;9:2020-5-4

464. He W, Zhou Y, Ma J, Wei B, Fu Y. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2020;25:919-926.

465. Jeyanantham K, Kotecha D, Thanki D, Dekker R, Lane DA. Effects of cognitive behavioural therapy for depression in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2017;22:731-741.

466. Chernoff RA, Messineo G, Kim S, et al. Psychosocial Interventions for Patients With Heart Failure and Their Impact on

Depression, Anxiety, Quality of Life, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Psychosom Med. 2022 Jun 1;84(5):560-580.

467. Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2014;16:749-757

468. Das A, Roy B, Schwarzer G, et al. Comparison of treatment options for depression in heart failure: A network meta-analysis. J Psychiatr Res. 2019;108:7-23.

469. Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C, et al. Effects of Exercise Training on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Heart Failure: The HF-ACTION Randomized Trial. JAMA. 2012;308(5):465-474.

470. Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, et al. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. J Cardiol. 2014;64(6):456-62.

471. Alhurani AS, Dekker RL, Abed MA, et al. The Association of Co-morbid Symptoms of Depression and Anxiety With All-Cause Mortality and Cardiac Rehospitalization in Patients With Heart Failure. Psychosomatics. 2015;56:371-380.

472. Sato Y, Yoshihisa A, Hotsuki Y, et al. Associations of Benzodiazepine With Adverse Prognosis in Heart Failure Patients With Insomnia. Journal of the American Heart Association. 2020;7:e013982.

473. Chuang C, Hsiao FC, Cheng YW, et al. Benzodiazepines in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Acta Cardiol Sin. 2022;38(5):573-583.

474. Zwas DR, Keren A, Amir O, Gotsman I. Treatment of Heart Failure Patients with Anxiolytics Is Associated with Adverse Outcomes, with and without Depression. J Clin Med. 2020 Dec 7;9(12):3967.

475. Ribeirinho-Soares P, Madureira S, Elias C, et al. Benzodiazepine use and mortality in chronic heart failure. Pol Arch Intern Med. 2023; 133: 16464.

476. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599-726.

477. Safren SA, Gonzalez JS, Wexler DJ, et al. A Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Therapy for Adherence and Depression (CBT-AD) in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2014;37(3):625-33. https://doi.org/10.1002/da.23148

478. Kronish IM, Rieckmann N, Burg MM, et al. The effect of enhanced depression care on adherence to risk-reducing behaviors after acute coronary syndromes: Findings from the COPES trial. American heart journal. 2012;164[4]:524-9. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.024

479. Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of Depression and Anxiety Improvement on Adherence to Medication and Health Behaviors in Recently Hospitalized Cardiac Patients. The American journal of cardiology. 2012;109[10]:1266-1271. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.017

480. Rohde C, Knudsen JS, Schmitz N, et al. The impact of hospital-diagnosed depression or use of antidepressants on treatment initiation, adherence and HbA1c/LDL target achievement in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetologia. 2021;64(2):361-374. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05303-4

481. Kariis H, Kasela S, Jürgenson T, et al. The role of depression and antidepressant treatment in antihypertensive medication adherence and persistence: Utilising electronic health record data. Journal of Psychiatric Research. 2023;168:269-278. https://doi.org/10.018

482. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H, et al. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk J Psychosom Res. 2014;77(6):439-48.

483. Thylén I, Dekker RL, Jaarsma T, et al. Characteristics associated with anxiety, depressive symptoms, and quality-of-life in a large cohort of implantable cardioverter defibrillator recipients. Journal of Psychosomatic Research. 2014;77(2):122-7.

Для цитирования: *Белялов Ф.И., Сумин А.Н., Гарганеева Н.П., Ларева Н.В., Петрова М.М., Петрунько О.В., Попонина Т.М., Репин А.Н., Собенников В.С. Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 222-253. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253*

To cite: *Belyalov F.I., Sumin A.N., Garganeeva N.P., Lareva N.V., Petrova M.M., Petrunko O.V., Poponina T.M., Repin A.N., Sobennikov V.S. Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the Baikal psychosomatic association and the Siberian psychosomatic association. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S): 222-253. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253*