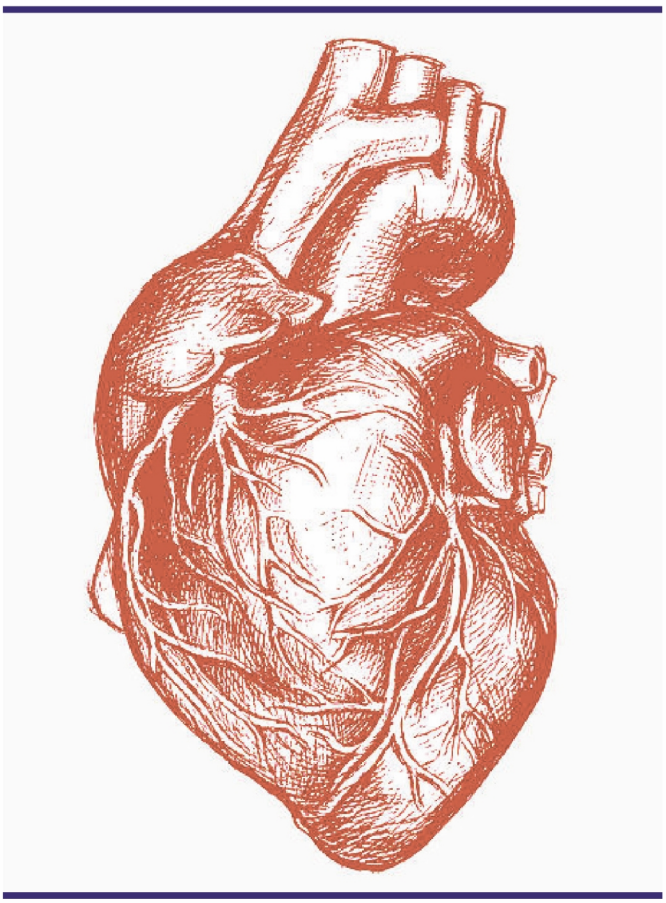
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIII • 4/2024

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал
4/2024

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 биол. наук Ю.Б. Басок (Москва, 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)
д-р биол. наук Е.А. Немец (Москва, 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. 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)
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
4/2024

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 Yu. B. Basok (Moscow, 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)
PhD E. A. Nemets (Moscow, RF)
RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)
PhD, Prof. K. I. Proshchaev (Moscow, RF)
RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)
PhD, Prof. A. B. Salmina (Moscow, RF)
PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)
PhD, Prof. E. Yu. Sherstoboev (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		
О.К. Кузьмина, А.Н. Стасев, И.М. Центер, А.В. Евтушенко, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш Динамика портрета пациентов с приобретенными митральными и аортальными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца	**6**	**O.K. Kuzmina, A.N. Stasev, I.M. Tsenter, A.V. Evtushenko, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash** Changes in the portrait of patients with acquired mitral and aortic valve disease before implantation of bioprosthetic heart valves
В.В. Гафаров, Е.А. Громова, Д.В. Денисова, А.В. Суханов, В.Н. Максимов, И.В. Гагулин, К.В. Лихенко-Логвиненко, А.В. Гафарова Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (депрессия, избыточная масса тела/ожирение) и роль полиморфизма гена *FTO* в их коморбидности среди лиц 25–34 лет	**13**	**V.V. Gafarov, E.A. Gromova, D.V. Denisova, A.V. Sukhanov, V.N. Maksimov, I.V. Gagulin, K.V. Likhenko-Logvinenko, A.V. Gafarova** Risk factors for cardiovascular diseases (depression, overweight/obesity) and the role of *FTO* gene polymorphism in their comorbidity among 25–34 year-old individuals.
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
Ю.Ю. Кулябин, Н.Р. Ничай, И.А. Сойнов, А.А. Докучаева, И.Ю. Журавлева, А.В. Богачев-Прокофьев Сравнительный анализ кондуитов для протезирования легочной артерии у детей	**25**	**Yu.Yu. Kulyabin, N.R. Nichay, I.A. Soynov, A.A. Dokuchaeva, I.Yu. Zhuravleva, A.V. Bogachev-Prokophiev** Comparative analysis of pulmonary artery conduits in children
Р.Н. Комаров, К.Р. Заракушев, Б.М. Тлисов, М.И. Ткачёв, Н.Б. Сейфатова Коронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана	**35**	**R.N. Komarov, K.R. Zarakushev, B.M. Tlisov, M.I. Tkachev, N.B. Seifatova** Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and concomitant mitral valve regurgitation
Н.К. Согоян, Р.С. Тарасов Госпитальные результаты использования эпоксиобработанного биологического артериозаменителя «КемАнгиопротез» в инфраингвинальной позиции	**47**	**N.K. Sogoyan, R.S. Tarasov** In-hospital outcomes of femoral-popliteal bypass surgery above and below the knee joint gap using the “KemAngioprotez” vascular xenograft
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ CARDIOVASCULAR SURGERY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
И.Ф. Шабаев, И.К. Халивопуло, И.Н. Сизова, А.В. Шабалдин Отдаленные результаты хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки у детей с применением эпоксиобработанного ксеноперикардиального лоскута «КемПериплас-Нео»	**55**	**I.F. Shabaev, I.K. Halivopulo, I.N. Sizova, A.V. Shabaldin** ong-term outcomes of young patients after surgical closure of ventricular septal defect with epoxy-treated xeno-pericardial “KemPeriplas-Neo” patch
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Е.Д. Баздырев, Л.С. Гофман, Д.П. Цыганкова, В.В. Кашталап, О.В. Груздева, Т.А. Трушкина, А.В. Садовников, Г.В. Артамонова Характеристика взрослых пациентов Кемеровской области – Кузбасса, перенесших COVID-19 (по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19)	**62**	**E.D. Bazdyrev, L.S. Goffman, D.P. Tsygankova, V.V. Kashtalap, O.V. Gruzdeva, T.A. Trushkina, A.V. Sadovnikov, G.V. Artamonova** Characteristics of adult patients who suffered from COVID-19 in the Kemerovo region – Kuzbass (according to the Federal Registry of COVID-19 patients)
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
А.Р. Шабаев, А.Ю. Каноныкина, Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева Выбор полимера для покрытия стент-графта с позиции биосовместимости и особенности биодеградации	**77**	**A.R. Shabaev, A.Yu. Kanonykina, L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, Yu.A. Kudryavtseva** Selection of polymer for stent-graft coating in terms of biocompatibility and biodegradation characteristics
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Т.Ю. Сергеева, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова Результаты преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата	**90**	**E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, E.S. Sardin, T.Yu. Sergeeva, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, E.A. Torgunakova, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova** Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model.
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.М. Чаулин, П.Д. Дуплякова, Д.В. Дупляков Гетерофильные антитела – редкая, но значимая причина ложноположительных концентраций сердечных тропонинов	**104**	**A.M. Chaulin, P.D. Duplyakova, D.V. Duplyakov** Heterophile antibodies – a rare but significant cause of false positive cardiac troponin levels
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE		
Д.Ю. Гамаюнов, А.Н. Калягин, В.Н. Федотова Синдром Дресслера в свете современных представлений	**116**	**D.Yu. Gamayunov, A.N. Kalyagin, V.N. Fedotova** Dressler syndrome in view of modern ideas

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

Е.А. Смирнова, О.В. Пономарева
Актуальные вопросы моделирования сердечной недостаточности и миокардиального фиброза у крыс — **126**
E.A. Smirnova, O.V. Ponomareva
Current issues of modeling heart failure and myocardial fibrosis in rats

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ / **CASE STUDY**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Б.Г. Алекян, А.А. Грицкевич, Н.Г. Карапетян, А.А. Чевина, Е.В. Токмаков, Л.Г. Гёлецян, Ж. Полотбек уулу, А.В. Галстян, Н.С. Титов, М.В. Григорян, Л.Т. Савин, Н.А. Карельская, А.Ш. Ревишвили
Междисциплинарный подход в лечении пациента с дисфункцией биологического протеза аортального клапана и почечно-клеточной карциномой с опухолевым тромбом почечной вены: случай из практики — **138**
B.G. Alekyan, A.A. Gritskevich, N.G. Karapetyan, A.A. Chevina, E.V. Tokmakov, L.G. Gyoletsyan, Zh. Polotbek uulu, A.V. Galstyan, N.S. Titov, M.V. Grigoryan, L.T. Savin, N.A. Karelskaya, A.Sh. Revishvili
Multidisciplinary approach to treatment of patient with bioprosthetic aortic valve dysfunction and renal cell carcinoma with tumor thrombus

ОНЛАЙН / **ONLINE**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / **ORIGINAL STUDIES**

КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, В.В. Генкель
Взаимосвязь гепаторенального индекса и эхогенности каротидных атеросклеротических бляшек по данным GSM-анализа у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий — **150**
A.S. Kuznetsova, A.I. Dolgushina, V.V. Genkel
Relationship between hepatorenal index and echogenicity of carotid atherosclerotic plaques according to GSM-analysis in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis

К.В. Протасов, О.А. Барахтенко, Е.В. Батунова
Острое повреждение миокарда после хирургической резекции легкого: частота выявления, клинические особенности, предикторы развития — **159**
K.V. Protasov, O.A. Barakhtenko, E.V. Batunova
Acute myocardial injury after surgical lung resection: incidence, clinical features, predictors

КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE

В.С. Кавешников, И.А. Трубачева
Возрастные особенности корреляции между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и частотой выявления каротидного атеросклероза в общей популяции трудоспособного возраста — **170**
V.S. Kaveshnikov, I.A. Trubacheva
Age-related features of correlation between cardio-ankle vascular index and frequency of detection of carotid atherosclerosis in general population of working age

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY

Р.М. Исаев, Р.Н. Комаров, М.И. Ткачев, М.А. Соборов, А.У. Нормурадов, Н.В. Торчинский, Е.Б. Панеш, Е.Д. Намиот
Оценка результатов неокуспидизации аортального клапана аутоперикардом по методике Озаки в хирургии корня аорты — **179**
R.M. Isaev, R.N. Komarov, M.I. Tkachev, M.A. Soborov, A.U. Normuradov, N.V. Torchinsky, E.B. Panesh, E.D. Namiot
Evaluation of the results of aortic valve neocuspidization with autologous pericardium using the Ozaki technique in aortic root surgery

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

В.А. Кошелев, Л.А. Богданов, Р.А. Мухамадияров, А.И. Лазебная, А.Д. Степанов, А.Г. Кутихин
Ультраструктурные признаки нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток аорты крысы — **191**
V.A. Koshelev, L.A. Bogdanov, R.A. Mukhamadiyarov, A.I. Lazebnaya, A.D. Stepanov, A.G. Kutikhin
Electron microscopy signs of normal and dysfunctional rat aortic endothelium

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР / **REVIEW**

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
CARDIOVASCULAR SURGERY / PUBLIC HEALTH / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

М.Р. Коденко, А.В. Владзимирский, О.В. Омелянская, М.М. Сучилова, И.А. Блохин, Д.В. Гатин, Р.В. Решетников
Автоматизация оппортунистического компьютерно-томографического скрининга аневризмы брюшной аорты с использованием искусственного интеллекта: перспективы и проблемы (обзор литературы) — **204**
M.R. Kodenko, A.V. Vladzimirskyy, O.V. Omelyanskaya, M.M. Suchilova, I.A. Blokhin, D.V. Gatin, R.V. Reshetnikov
Automated opportunistic CT-screening of abdominal aortic aneurysms using artificial intelligence: prospects and challenges (literature review)

НЕВРОЛОГИЯ / ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
NEUROLOGY / DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Ю.А. Станкевич, В.В. Попов, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив, А.А. Тулупов, Р.З. Сагдеев
Визуализация нейропластичности головного мозга в аспекте постинсультной реабилитации — **214**
Yu.A. Stankevich, V.V. Popov, O.B. Bogomyakova, L.M. Vasilkiv, A.A. Tulupov, R.Z. Sagdeev
Visualization of brain neuroplasticity in the aspect of post-stroke rehabilitation.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Четвертый номер журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» традиционно посвящен вопросам эффективного использования достижений высокотехнологичной медицины в лечении коморбидных пациентов.

Выпуск открывает статья кемеровских кардиохирургов и кардиологов (О.К. Кузьмина и соавторы), в которой проанализированы основные изменения клинико-анамнестических характеристик пациентов с приобретенными пороками сердца в течение последних лет с акцентом на более высокой распространенности коморбидности, повышающей периоперационные риски.

Несомненный интерес представляет работа новосибирских коллег (профессор В.В. Гафаров и соавторы), которая продолжает серию эпидемиологических исследований новосибирской школы профилактической кардиологии, посвященных роли полиморфизма гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (*FTO*). Этот генетический маркер связан с накоплением жировой ткани. Так, ген *FTO* может быть потенциально использован для выявления генетической предрасположенности к ожирению.

Обширный раздел исследований кардиохирургической направленности открывается статьей специалистов НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина (Ю.Ю. Кулябин и соавторы), включающей сравнительный анализ кондуитов для протезирования легочной артерии у больных педиатрической группы.

Специалисты Сеченовского Университета (Р.Н. Комаров и соавторы) представили клинический опыт сложных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана.

Уникальным случаем сочетания сердечно-сосудистой и онкологической патологий поделились московские коллеги (академик РАН Б.Г. Алекян и соавторы), продемонстрировав необходимость и эффективность междисциплинарных подходов в ведении столь сложных больных.

Кемеровские кардиохирурги описали опыт использования биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии производства ЗАО «НеоКор»: в одной работе изложены госпитальные результаты бедренно-подколенного шунтирования ксенопротезом «КемАнгиопротез», в другой

– отдаленные результаты хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки у детей с применением эпоксиобработанного ксеноперикардиального лоскута «КемПериплас-Нео».

Кардиологии и эпидемиологи НИИ КПССЗ (Е.Д. Баздырев и соавторы) проанализировали собственные данные о клинических особенностях пациентов Кузбасса, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Раздел фундаментальных исследований представлен серией публикаций, в том числе посвященных уникальным разработкам кемеровских ученых: выбору полимера для покрытия стент-графта с учетом биосовместимости и биодеградации (А.Р. Шабаев и соавторы) и результатам преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата (Е.А. Сенокосова и соавторы).

Обзор рязанских исследователей (Е.А. Смирнова, О.В. Пономарева), освещающий актуальные вопросы моделирования сердечной недостаточности у крыс, будет интересен специалистам экспериментальной и фундаментальной медицины.

Уважаемые коллеги – авторы, рецензенты, читатели – поздравляем вас с новым, 2025 годом и благодарим за доверие!

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-6-12

ДИНАМИКА ПОРТРЕТА ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ МИТРАЛЬНЫМИ И АОРТАЛЬНЫМИ ПОРОКАМИ ПЕРЕД ИМПЛАНТАЦИЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

О.К. Кузьмина, А.Н. Стасев, И.М. Центер, А.В. Евтушенко, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Приобретенные пороки сердца (ППС) являются распространенной патологией, одной из ведущих причин кардиологической смертности и инвалидизации населения. В настоящей работе представлен анализ динамики «портрета» пациентов, подвергающихся хирургической коррекции ППС.

Цель	Оценка динамики параметров исходного статуса пациентов с приобретенными митральными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца.
Материалы и методы	В исследование включено 600 пациентов, которым выполнена хирургическая коррекция приобретенных пороков митрального клапана (МК) с применением биологических протезов (БП) отечественного производства в 2000–2020 гг. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово). Ретроспективно проведена оценка портрета пациента, оценена динамика коморбидного статуса, типа и этиологии поражения клапанов сердца в 2000–2010 гг. и 2011–2020 гг.
Результаты	Основными характерными изменениями «портрета» пациентов с ППС за последнее десятилетие являются: «постарение» реципиентов искусственных клапанов сердца (медиана возраста: от 52 [46; 58] до 68 [64; 71] лет ($p < 0,001$)), увеличение среди них доли лиц с ишемической митральной недостаточностью в 7,4 раза, сопутствующей ИБС в 4,4 раза и церебрального атеросклероза в 3,7 раза ($p < 0,001$).
Заключение	Результаты представленного анализа демонстрируют динамику «портрета» пациентов, подвергающихся хирургической коррекции ППС. Принимая во внимание все вышеизложенное, требуется разработка индивидуальных подходов к организации хирургической помощи у пациентов с пороками приобретенными пороками сердца.
Ключевые слова	Приобретенные пороки сердца • Биологические протезы клапанов сердца • Митральный стеноз • Митральная недостаточность • Аортальный стеноз • Аортальная недостаточность • Клапанная болезнь сердца

Поступила в редакцию: *21.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *15.08.2024;* ***принята к печати:*** *05.09.2024*

CHANGES IN THE PORTRAIT OF PATIENTS WITH ACQUIRED MITRAL AND AORTIC VALVE DISEASE BEFORE IMPLANTATION OF BIOPROSTHETIC HEART VALVES

O.K. Kuzmina, A.N. Stasev, I.M. Tsenter, A.V. Evtushenko, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

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

Highlights

• Acquired valvular heart disease (AVHD) is a widespread pathology that remains one of the leading causes of cardiac mortality and disability in the population. The article presents an analysis of the changes in the "portrait" of patients undergoing surgical treatment of AVHD.

Для корреспонденции: *Ольга Константиновна Кузьмина, olga_shumilova@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Olga K. Kuzmina, olga_shumilova@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Aim	To assess changes from baseline characteristics of patients with acquired mitral valve disease before the implantation of a bioprosthetic heart valve.
Methods	The study included 600 patients admitted in 2000–2020 and undergoing surgical treatment of AVHD using bioprosthesis produced domestically at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (Kemerovo). The patients` portrait was assessed retrospectively, comorbidities, type and etiology of AVHD in 2000–2010 and 2011–2020 were evaluated.
Results	The main changes in the "portrait" of patients with AVHD over the past decade are as follows: "aging" of recipients of bioprosthetic heart valves (median age went up from 52 [46; 58] to 68 [64; 71] years ($p < 0.001$)), an increase in the number of people with ischemic mitral insufficiency by 7.4 times, concomitant coronary artery disease by 4.4 times, and cerebral atherosclerosis by 3.7 times ($p < 0.001$).
Conclusion	The results of the analysis highlight the changes in the "portrait" of patients undergoing surgical treatment of AVHD. Taking into account all of the above-mentioned, it is necessary to develop patient-oriented approaches to management of patients undergoing surgical treatment of acquired valvular heart disease.
Keywords	Acquired valvular heart disease • Bioprosthetic heart valves • Mitral stenosis • Mitral regurgitation • Aortic stenosis • Aortic insufficiency • Valvular heart disease

Received: *21.07.2024;* ***received in revised form:*** *15.08.2024;* ***accepted:*** *05.09.2024*

Список сокращений

АК – аортальный клапан
БП – биологический протез
МК – митральный клапан
ППС – приобретенные пороки сердца
РБС – ревматическая болезнь сердца
ССТД – синдром соединительно-тканной дисплазии

Введение

Приобретенные пороки сердца (ППС) являются распространенной патологией, одной из ведущих причин кардиологической смертности и инвалидизации населения, что, во многом, связано с прогрессированием сердечной недостаточности, тромбоэмболическими и инфекционными осложнениями. Распространенность и структура ППС отличаются в различных странах и, во многом, определяются продолжительностью жизни населения, демографической структурой, а также уровнем экономического развития [1, 2]. Так, в странах с развитой экономикой за счет увеличения продолжительности жизни населения и, соответственно, повышения доли людей пожилого возраста преобладают дегенеративные пороки и кальцификация аортального клапана (АК), в то время как ревматическая болезнь сердца (РБС) теряет свою значимость в качестве фактора формирования ППС. В современных эпидемиологических исследованиях Тенденция «постарения» клапанных пороков прослеживается [3]. В связи с этим представляет интерес изучение изменения так называемого «портрета» пациента, которому планируется хирургическая коррекция ППС. **Целью настоящего исследования** является оценка динамики параметров исходного статуса пациентов с приобретенными митральными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца.

Материалы и методы

В исследование сплошным методом включено 600 пациентов, которым выполнена хирургическая коррекция приобретенных пороков митрального клапана (МК) с применением биологических протезов (БП) отечественного производства в 2000–2020 гг. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) в рамках Регистра пациентов, перенесших операцию протезирования клапанов сердца. Ретроспективно проведена оценка портрета пациента, оценена динамика коморбидного статуса, типа и этиологии поражения клапанов сердца в 2000–2010 гг. и 2011–2020 гг.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего кварти-

лей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

При поступлении в учреждение пациенты подписывали информированное согласие на обработку персональных данных.

Результаты

Реципиентами БП клапанов сердца в период 2000–2010 гг. стали 353 человека, в 2011–2020 гг.

Динамика портрета пациентов с приобретенными митральными и аортальными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца
Changes in patients with acquired mitral and aortic valve disease before undergoing heart valve replacement using bioprosthesis

Показатель / Parameter	2000–2010	2011–2020	p
Количество пациентов / Number of patients, n	353	247	
Медиана возраста, лет / Median age, years, Me (Lq; Uq)	52 [46; 58]	68 [64; 71]	**p < 0,001**
Пол, мужчины / Males, n (%)	140 (39,66)	82 (33,2)	p = 0,107
Неурбанизированное население / Rural population, n (%):	282 (79,89)	181 (73,28)	p = 0,058
Тип порока / Type of valve disease, n (%):			
– изолированный порок МК / MV disease	204 (57,79)	86 (34,82)	**p < 0,001**
– двуклапанный (МК + АК) / bi-valvular disease (MV + AV)	19 (5,38)	26 (10,53)	**p = 0,02**
– двуклапанный (МК + ТК) / bi-valvular disease (MV + TV)	109 (30,88)	108 (43,73)	**p = 0,002**
– трехклапанный / triple valve disease	21 (5,94)	27 (10,93)	**p = 0,04**
Этиология порока / Disease etiology, n (%):			
– РБС / rheumatic heart disease	277 (64,31)	126 (51,01)	**p < 0,001**
– ССТД / connective tissue dysplasia	34 (9,63)	37 (14,98)	p = 0,046
– инфекционный эндокардит / infectious endocarditis	29 (8,22)	11 (4,45)	p = 0,069
– ишемическая митральная недостаточность / ischemic mitral regurgitation	6 (1,7)	31 (12,55)	**p < 0,001**
– дегенеративные / degenerative	2 (0,6)	44 (17,8)	**p < 0,001**
– иные / other:	3 (0,8)	3 (1,2)	p = 0,694
ВПС / CHD			
травма сердца / heart injury	1 (0,3)	–	–
Сопутствующие заболевания / Comorbidities, n (%):			
– ИМ в анамнезе / MI in history	28 (7,9)	30 (12,15)	p = 0,086
– ИБС, коронарный атеросклероз, АКШ / CAD, coronary atherosclerosis, CABG	12 (3,4)	37 (14,98)	**p < 0,001**
– церебральный атеросклероз / cerebral atherosclerosis	15 (4,25)	39 (15,79)	**p < 0,001**
– атеросклероз артерий нижних конечностей / atherosclerosis of lower extremities	12 (3,4)	12 (4,86)	p = 0,369
– фибрилляция предсердий / atrial fibrillation	217 (61,47)	147 (59,51)	p = 0,629
– иные НР и проводимости / arrhythmias and other conduction disorders	28 (7,93)	79 (31,98)	**p < 0,001**
– внутрисердечные тромбозы / intracardiac thrombus	32 (9,07)	10 (4,05)	**p = 0,01**
– сахарный диабет 2 типа / type 2 diabetes mellitus	25 (7,08)	37 (14,98)	**p = 0,002**
– ТЭЛА / pulmonary embolism	2 (0,57)	–	–
Иная коморбидная патология / Other comorbidities, n (%):			
– гипертоническая болезнь / arterial hypertension	94 (26,63)	191 (77,3)	**p < 0,001**
– ХБП / CKD	44 (12,46)	53 (21,5)	**p = 0,003**
– ОНМК в анамнезе / stroke in history	31 (8,78)	28 (7,93)	p = 0,301
– язвенная болезнь желудка и ДПК / stomach and duodenal ulcers	19 (5,38)	30 (12,1)	**p = 0,003**
– ХОБЛ / COPD	8 (2,27)	4 (1,62)	p = 0,769
– онкологические заболевания / cancer	4 (1,13)	7 (2,83)	p = 0,214
ФК ХСН по NYHA / HF FC according to NYHA, n (%):			
– II ФК / FC	36 (10,2)	96 (38,87)	**p < 0,001**
– III ФК / FC	190 (53,82)	123 (49,8)	p = 0,331
– IV ФК / FC	98 (27,76)	23 (9,31)	**p < 0,001**
Предшествующие вмешательства / Prior interventions, n (%):			
– каротидная эндартерэктомия / carotid endarterectomy	1 (0,28)	1 (0,41)	p = 1,0
– ЧКВ / PCI	7 (1,98)	19 (7,69)	**p < 0,001**

Примечание: *АК – аортальный клапан; АКШ – аорто-коронарное шунтирование; ВПС – врожденные пороки сердца; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; МК – митральный клапан; НР – нарушение ритма; РБС – ревматическая болезнь сердца; ССТД – синдром соединительно-тканной дисплазии; ТК – трикуспидальный клапан; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *AV – aortic valve; CABG – coronary artery bypass grafting; CAD – coronary artery disease; CHD – congenital heart defects; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; FC – functional class; HF – heart failure; MI – myocardial infarction; MV – mitral valve; NYHA – New-York Heart Association; PCI – percutaneous coronary intervention; TV – tricuspid valve.*

– 247 пациентов. За указанные два десятилетия отмечается статистически значимое увеличение медианы возраста лиц с приобретенными пороками сердца (ППС) – от 52 [46; 58] до 68 [64; 71] лет ($p < 0,001$). Хирургической коррекции митральных пороков подвергались преимущественно женщин (n = 378 (63,0%)). Выборка характеризовалась преобладанием доли урбанизированного населения (n = 463 (77,17%)).

В целом, среди реципиентов БП преобладали лица с изолированными пороками МК (n = 290 (48,33%)). Однако, при анализе динамики за указанные два десятилетия, наблюдается тенденция к уменьшению доли данной категории пациентов (2000–2010 гг.: n = 204 (57,79%), 2011–2020 гг.: n = 86 (34,82%), $p < 0,001$). На втором месте по частоте было сочетание пороков МК и ТК (n = 217 (36,17%)). Реже встречались поражения МК и АК (n = 45 (7,5%)), а также трехклапанные пороки (n = 48 (8,0%)). При этом в динамике доля двухклапанного и трехклапанного поражения растет: МК + ТК (2000–2010 гг.: n = 109 (30,88%), 2011–2020 гг.: n = 108 (43,73%), $p = 0,002$), МК + АК (2000–2010 гг.: n = 19 (5,38%), 2011–2020 гг.: n = 26 (10,53%), $p = 0,02$), МК + АК + ТК (2000–2010 гг.: n = 21 (5,94%), 2011–2020 гг.: n = 27 (10,93%), $p = 0,04$).

В этиологии ППС в общей выборке превалирует ревматическая болезнь сердца (РБС) – n = 403 (67,67%). Однако сейчас ее доля статистически значимо ниже, чем в первое десятилетие XXI века (2000–2010 гг.: n = 277 (64,31%), 2011–2020 гг.: n = 126 (51,01%), $p < 0,001$). Стабилен вклад в этиологию митральных пороков синдрома соединительно-тканной дисплазии (ССТД) – 11,83 %, n = 71 (2000–2010 гг.: n = 34 (9,63%), 2011–2020 гг.: n = 37 (14,98%), $p > 0,05$), инфекционного эндокардита – 6,67 %, n = 40 (2000–2010 гг.: n = 29 (8,22%), 2011–2020 гг.: n = 11 (4,45%), $p > 0,05$), врожденных пороков сердца (аномалия Эбштейна с коррекцией ТК, врожденный двустворчатый АК) – 1,0 %, n = 6 (2000–2010 гг.: n = 3 (0,8%), 2011–2020 гг.: n = 3 (1,2%), $p > 0,05$). Однако необходимо отметить тенденцию к увеличению доли ишемической митральной недостаточности – 6,17 %, n = 37 (2000–2010 гг.: n = 6 (1,7%), 2011–2020 гг.: n = 31 (12,55%), $p < 0,001$), а также дегенеративного поражения клапанного аппарата – 7,67 %, n = 46 (2000–2010 гг.: n = 2 (0,6%), 2011–2020 гг.: n = 44 (17,8%), $p < 0,001$).

Хирургической коррекции ППС чаще подвергались пациенты III ФК ХСН по NYHA – 52,17 %, n = 313 (2000–2010 гг.: n = 190 (53,82%), 2011–2020 гг.: n = 123 (49,8%), $p > 0,05$). Однако, со временем отмечается статистически значимое увеличение доли более компенсированных пациентов на момент оперативного вмешательства: II ФК ХСН по NYHA – 22,0 %, n = 132 (2000–2010 гг.: n = 36 (10,2%), 2011–2020 гг.: n = 96 (38,87%), $p < 0,001$), IV ФК ХСН по NYHA – 20,17 %, n = 121 (2000–2010 гг.: n = 98 (27,76%), 2011–2020 гг.: n = 23 (9,31%), $p < 0,001$).

Из сопутствующей патологии среди лиц с ППС за анализируемый период кратно возросла доля церебрального атеросклероза – 9,0 %, n = 54 (2000–2010 гг.: n = 15 (4,25%), 2011–2020 гг.: n = 39 (15,79%), $p < 0,001$), при неизменной распространенности атеросклероза артерий нижних конечностей – 4,0 %, n = 24 (2000–2010 гг.: n = 12 (3,4%), 2011–2020 гг.: n = 12 (4,86%), $p > 0,05$), наличия инфаркта миокарда в анамнезе – 9,67%, n = 58 (2000–2010 гг.: n = 28 (7,9%), 2011–2020 гг.: n = 30 (12,15%), $p > 0,05$), а также ИБС, значимого коронарного атеросклероза – 8,17 %, n = 49 (2000–2010 гг.: n = 12 (3,4%), 2011–2020 гг.: n = 37 (14,98%), $p < 0,001$).

Более чем у половины реципиентов БП клапанов сердца отмечалась фибрилляция предсердий – 60,67 %, n = 364 (2000–2010 гг.: n = 217 (61,47%), 2011–2020 гг.: n = 147 (59,51%), $p > 0,05$). Однако в динамике увеличилась встречаемость иных нарушений ритма – 17,83%, n = 107 (2000–2010 гг.: n = 28 (7,93%), 2011–2020 гг.: n = 79 (31,98%), $p < 0,001$). В то время как, число внутрисердечных тромбозов вдвое снизилось – 5,33%, n = 42 (2000–2010 гг.: n = 32 (9,07%), 2011–2020 гг.: n = 10 (4,05%), $p = 0,01$).

Увеличился вклад в коморбидный фон гипертонической болезни – 47,5%, n = 285 (2000–2010 гг.: n = 94 (26,63%), 2011–2020 гг.: n = 191 (77,3%), $p < 0,001$), сахарного диабета 2 типа – 10,33 %, n = 54 (2000–2010 гг.: n = 25 (7,08%), 2011–2020 гг.: n = 37 (14,98%), $p = 0,002$), хронической болезни почек – 16,17 %, n = 97 (2000–2010 гг.: n = 44 (12,46%), 2011–2020 гг.: n = 53 (21,5%), $p = 0,003$), язвенной болезни желудка и ДПК – 8,17 %, n = 49 (2000–2010 гг.: n = 19 (5,38%), 2011–2020 гг.: n = 30 (12,1%), $p = 0,003$). В то же время осталась неизменной доля ОНМК в анамнезе – 9,83 %, n = 59 (2000–2010 гг.: n = 31 (8,78%), 2011–2020 гг.: n = 28 (7,93%), $p > 0,05$), онкологических заболеваний – 1,83 %, n = 11 (2000–2010 гг.: n = 4 (1,13%), 2011–2020 гг.: n = 7 (2,83%), $p > 0,05$) и наличия ХОБЛ – 2,0 %, n = 12 (2000–2010 гг.: n = 8 (2,27%), 2011–2020 гг.: n = 4 (1,62%), $p > 0,05$).

Обсуждение

Приобретенные пороки сердца (ППС) занимают второе место среди причин открытой хирургической коррекции, снижая качество и продолжительность жизни пациентов [1, 2]. По оценкам Global Burden of Disease Study, в мире в 2017 г. было зарегистрировано 35 700 случаев митральных пороков только неревматической этиологии. При этом увеличение продолжительности жизни и численности населения потенцировали рост смертности от ППС на 112% по сравнению с 1990 г. [3]. В связи со

сдвигом акцентов в эпидемиологии поражения клапанного аппарата от ревматизма у более молодых пациентов в неэндемичных странах к дегенеративным заболеваниям у пожилых людей с богатым коморбидным фоном, ППС все чаще становятся геронтологической патологией [4, 5].

Полученные нами данные согласуются с мировыми тенденциями: в динамике отмечается увеличение медианы возраста пациентов и доли неревматических пороков, что, с одной стороны, может быть связано с возрастными тенденциями, а с другой, является отражением изменения уровня экономического развития и доступности оказания медицинской помощи региона проживания пациентов.

Особенностью анализируемого контингента является преобладание пациенток женского пола. В то время как Vuyisile T. Nkomo и соавт., проанализировав данные нескольких популяционных исследований, отметили, что мужчины и женщины подвержены заболеваниям клапанов сердца практически в равной степени ($p = 0,90$). При этом распространенность ППС увеличивается с возрастом, с 0,7% (95% ДИ 0,5–1,0) в группе 18–44 лет до 13,3% (11,7–15,0) в группе 75 лет и старше ($p < 0,0001$) [4].

Особый интерес вызывает динамика этиологического профиля митральных пороков. Так если еще два десятилетия назад верификация вторичной митральной недостаточности только приобретала клиническое значение [6], то к началу второго десятилетия XXI века этой проблеме уделялось значительное внимание, а к середине второго десятилетия пришло понимание, что результаты протезирования митрального клапана в этой клинической ситуации отличаются большей стабильностью и лучшими функциональными исходами. Этим можно объяснить возрастание доли данной категории пациентов в исследуемых группах.

По результатам нашего обсервационного исследования, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению коморбидности оперированных пациентов, что может быть связано как с повышением медианы возраста оперированных, так и с развитием технологий ранней диагностики сопутствующих заболеваний. За последнее десятилетие среди реципиентов протезов клапанов сердца возросло количество лиц с такими патологиями, как церебральный атеросклероз, нарушения ритма сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, язвенная болезнь желудка и ДПК.

Европейские и американские эпидемиологические исследования предыдущих лет не только подчеркивают высокую кардиологическую смертность у пациентов с ППС (второе место после ИБС), а также демонстрируют влияние модифицируемых факторов риска и коморбидного фона на развитие и прогрессирование данной патологии [8–10]. Tung M. и соавт, проанализировав данные 486 187 участников британского биобанка в период с 1 января 2000 г. по 30 июня 2020 г., отметили, что частота клапанной патологии составила 16 случаев на 10 000 человеко-лет, с самыми высокими показателями для митральной недостаточности (8,2), аортального стеноза (7,2) и аортальной недостаточности (5,0). При этом существенными факторами риска являлись возраст пациентов и сопутствующая кардиологическая патология (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий). Лица с аортальными и митральными ППС имели повышенный риск смерти от всех причин (ОР 1,62, 95% ДИ от 1,44 до 1,82, $p < 0,001$ и HR 1,25, 95% ДИ от 1,09 до 1,44, $p = 0,002$ для аортальных и митральных пороков, соответственно).

Заключение

Результаты представленного анализа демонстрируют динамику «портрета» пациентов, подвергающихся хирургической коррекции ППС. Основными характерными изменениями за последнее десятилетие являются: «постарение» реципиентов искусственных клапанов сердца, увеличение среди них доли лиц с ишемической митральной недостаточностью, сопутствующей ИБС и атеросклерозом иных локализаций. Принимая во внимание все вышеизложенное, требуется разработка индивидуальных подходов к организации хирургической помощи у пациентов с приобретенными пороками сердца для повышения продолжительности и качества их жизни. Кроме того, с учетом выявленных тенденций рациональным будет формирование мультидисциплинарных бригад для комплексной оценки и коррекции коморбидного фона реципиентов искусственных клапанов сердца.

Конфликт интересов

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

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Кузьмина Ольга Константиновна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0154-323X

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Центер Иосиф Маркович, лаборант-следователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9048-8294

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

Барбараш Ольга Леонидовна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

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

Author Information Form

Kuzmina Olga K., PhD, a research assistant at the laboratory of Valvular Heart Disease, the Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000- 0002-0154-323X

Stasev Alexander N., PhD, cardiovascular Surgeon, Senior Researcher at the Heart Defects Laboratory, the Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issuess of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1341-204X

Tsenter Iosif M., laboratory assistant-resercher at the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9048-8294

Evtushenko Aleksey V., Ph.D., cardiovascular Surgeon, Head of the Laboratory of Valvular Heart Disease, Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

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

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Coffey S., Roberts-Thomson R., Brown A., Carapetis J., Chen M., Enriquez-Sarano M., Zühlke L., Prendergast B.D. Global epidemiology of valvular heart disease. Nat Rev Cardiol. 2021; 18(12): 853-864. doi:10.1038/s41569-021-00570-z.

2. Peters A.S., Duggan J.P., Trachiotis G.D., Antevil J.L. Epidemiology of Valvular Heart Disease. Surg Clin North Am. 2022; 102 (3): 517-528. doi:10.1016/j.suc.2022.01.008.

3. Yadgir S., Johnson C.O., Aboyans V., Adebayo O.M., Adedoyin R.A., Afarideh M., Alahdab F., Alashi A., Alipour V, Arabloo J. et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. Circulation. 2020; 141 (21): 1670-1680. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391.

4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006; 368: 1005–11. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

5. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Cheng S., Delling F.N. et al. Heart disease and stroke Statistics-2021 update: a report from the American heart association. Circulation. 2021; 143: e254–743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.

6. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Ling L.H., Bailey K.R., Seward J.B., Tajik A.J., Frye R.L. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. J Am Coll Cardiol. 1999; 34 (7): 2078-85. doi:10.1016/s0735-1097(99)00474-x.

8. Freed L.A., Levy D., Levine R.A., Larson M.G., Evans J.C., Fuller D.L., Lehman B., Benjamin E.J. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1999; 341: 1–7. doi:10.1056/NEJM199907013410101.

9. Singh J.P., Evans J.C., Levy D., Larson M.G., Freed L.A., Fuller D.L., Lehman B., Benjamin E.J. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham heart study). Am J Cardiol. 1999; 83: 897–902. doi:10.1016/S0002-9149(98)01064-9.

10. Nazarzadeh M., Pinho-Gomes A-C., Smith Byrne K., Canoy D., Raimondi F., Ayala Solares J.R., Otto C.M., Rahimi K. Systolic blood pressure and risk of valvular heart disease: a Mendelian randomization study. JAMA Cardiol. 2019; 4: 788. doi:10.1001/jamacardio.2019.2202.

11. Tung M., Nah G., Tang J., Marcus G., Delling F.N. Valvular disease burden in the modern era of percutaneous and surgical interventions: the UK Biobank. Open Heart. 2022; 9 (2): e002039. doi:10.1136/openhrt-2022-002039

Для цитирования: *Кузьмина О.К., Стасев А.Н., Центер И.М., Евтушенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Динамика портрета пациентов с приобретенными митральными и аортальными пороками перед имплантацией биологических протезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-6-12*

To cite: *Kuzmina O.K., Stasev A.N., Tsenter I.M., Evtushenko A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Changes in the portrait of patients with acquired mitral and aortic valve disease before implantation of bioprosthetic heart valves. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-6-12*

УДК 616.1/-099
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-23

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ДЕПРЕССИЯ, ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА/ОЖИРЕНИЕ) И РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *FTO* В ИХ КОМОРБИДНОСТИ СРЕДИ ЛИЦ 25–34 ЛЕТ

В.В. Гафаров, Е.А. Громова, Д.В. Денисова, А.В. Суханов, В.Н. Максимов, И.В. Гагулин, К.В. Лихенко-Логвиненко, А.В. Гафарова

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова, 175/1, 630089, Новосибирск, Российская Федерация

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Ожирение и депрессия являются глобальной проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей людей всех возрастных групп и социально-экономического статуса. Данные патологии независимо друг от друга выступают одними из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках биологических механизмов генетические факторы риска были предложены в качестве потенциального фактора, связанного с коморбидностью депрессии и ожирения. Зафиксированы статистически значимые корреляционные связи генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* как с депрессией, так и избыточной массой тела/ожирением по сравнению с носителями генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела среди молодых лиц. Полученные нами результаты могут стать отправной точкой для лучшего понимания биологического механизма, вовлеченного во взаимосвязь ожирения и депрессии в популяции молодого населения.

Цель	Анализ связи между генотипами rs9939609 T>A гена *FTO*, депрессией и избыточной массой тела/ожирением как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц в возрасте 25–34 лет, проживающих в Новосибирске.
Материалы и методы	В 2013–2016 гг. проведено популяционное исследование населения Новосибирска в возрасте 25–34 лет в рамках бюджетной темы FWNR-2024-0002. В рамках скрининга было обследовано 975 человек (43,7% мужчин) (европеоидов), отклик составил 71%. В программу обследования входили демографические и социальные данные, антропометрия. Все участники исследования обследованы по шкале депрессии (тест программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», MOPSY). Генотипирование полиморфизма гена *FTO* проведено в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН (Новосибирск).
Результаты	Распределение генотипа A/A rs9939609 гена *FTO* было выше как в группе с избыточным весом (36,8%), так и с ожирением (45,6%) по сравнению с группой с нормальным индексом массы тела (17,5%). Распределение генотипов T/T оказалось выше в группе с нормальным индексом массы тела (51,6%) по сравнению с группой с избыточным весом (32%) и ожирением (16,4%). Средние значения индекса массы тела были выше среди носителей генотипа A/A (30,4 ± 7,4 кг/м^2), чем среди носителей генотипов A/T (26,4 ± 5,2 кг/м^2) и T/T (25,2 ± 5,2 кг/м^2) ($p < 0,001$). Средние показатели депрессии были выше среди носителей генотипа A/A (4,4 ± 2,6 балла) в сравнении с носителями генотипа A/T (3,1 ± 2,2 балла) и T/T (2,9 ± 2,0 балла) ($p < 0,001$). Носительство генотипа A/A гена *FTO* определено предиктором как депрессии (отношение шансов 3,267; 95% доверительный интервал 1,770–6,030; $p < 0,001$), так и избыточной массы тела/ожирения (отношение шансов 2,208; 95% доверительный интервал 1,228–9,777; $p < 0,001$) по сравнению с носителями генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела.
Заключение	Установлена роль полиморфизма A/A rs9939609 гена *FTO* в коморбидности депрессии и ожирения.
Ключевые слова	rs9939609 Ген *FTO* • Депрессия • Избыточная масса тела • Ожирение • Молодые лица

Поступила в редакцию: *17.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.08.2024;* ***принята к печати:*** *31.08.2024*

Для корреспонденции: *Валерий Васильевич Гафаров, valery.gafarov@gmail.com; адрес: ул. Б. Богаткова, 175/1, 630089, Новосибирск, Российская Федерация*
Corresponding author: *Valeriy V. Gafarov, valery.gafarov@gmail.com; address: 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089*

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES (DEPRESSION, OVERWEIGHT/OBESITY) AND THE ROLE OF FTO GENE POLYMORPHISM IN THEIR COMORBIDITY AMONG 25–34 YEAR-OLD INDIVIDUALS

V.V. Gafarov, E.A. Gromova, D.V. Denisova, A.V. Sukhanov, V.N. Maksimov, I.V. Gagulin, K.V. Likhenko-Logvinenko, A.V. Gafarova

Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", 175/1, B. Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089

Highlights

• Obesity and depression are a growing global public health problem affecting people of all ages and socioeconomic status. They are independently among the major risk factors for cardiovascular disease. In terms of biological mechanisms, genetic risk factors have been proposed as a potential factor associated with the comorbidity of depression and obesity. Significant correlations were found between the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene and both depression and overweight/obesity compared to non-depressed and normal weight A/T+T/T genotypes in young individuals. Our findings will provide a useful starting point for understanding the biological mechanism involved in the association between obesity and depression in the population.

Aim	To analyze the relationship between the rs9939609 T>A genotypes of the *FTO* gene, depression and overweight/obesity as risk factors for cardiovascular diseases among young people aged 25–34 residing in Novosibirsk.
Methods	The population-based study included Novosibirsk residents aged 25–34, the study was conducted in 2013–2016 within the framework of the research topic FWNR-2024-0002. 975 people (43.7% men, Caucasians) were screened, the response rate was 71%. Demographic and social data and anthropometry were collected. All study participants took the "MONICA-MOPSY" psychosocial questionnaire. Genotyping of the *FTO* gene polymorphism was carried out at the Research Institute of Therapeutic Microbiology and Microbiology, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk.
Results	The distribution of the A/A rs9939609 genotype of the *FTO* gene was higher in both the overweight (36.8%) and obese (45.6%) groups compared to the normal BMI group (17.5%). The distribution of the T/T genotypes was higher in the normal BMI group (51.6%) compared to the overweight (32%) and obese (16.4%) groups. The average BMI (body mass index) values were higher among carriers of the A/A genotype (30.4 ± 7.4 kg/m^2) compared to carriers of the A/T (26.4 ± 5.2 kg/m^2) and T/T (25.2 ± 5.2 kg/m^2) genotypes ($p < 0.001$). The average depression scores were higher among carriers of the A/A genotype 4.4 ± 2.6, compared to carriers of the A/T genotype 3.1 ± 2.2 and T/T 2.9 ± 2.0 ($p < 0.001$). Carriage of the A/A genotype of the *FTO* gene was a predictor of both depression (OR = 3.267; 95% CI 1.770–6.030; $p < 0.001$) and overweight/obesity (OR = 2.208; 95% CI 1.228–9.777; $p < 0.001$) compared to carriers of the A/T+T/T genotypes without depression and with normal body weight.
Conclusion	The results established the role of the A/A rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene in the comorbidity of depression and obesity.
Keywords	rs9939609 *FTO* gene • Depression • Overweight • Obesity • Young adults

Received: *17.07.2024;* ***received in revised form:*** *04.08.2024;* ***accepted:*** *31.08.2024*

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекса массы тела
ОШ – отношение шансов

Введение

Депрессия и ожирение являются глобальными проблемами здравоохранения. Данные патологии выступают основными причинами болезней и инвалидности, приводят к тяжелым последствиям не только для общественного здравоохранения и эко-

номики, но и частной жизни [1]. Независимо друг от друга оба состояния широко распространены и служат одними из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа [2].

В рамках биологических механизмов генетические факторы риска были предложены в качестве потенциального фактора, связанного с коморбидностью депрессии и ожирения [3]. Кроме того, выявлено наличие перекрывания общих генетических вариантов между обоими расстройствами. Подсчитано, что до 12% генетического компонента депрессии связано с ожирением [4]. Кроме того, эти гены принадлежат важным взаимосвязанным сигнальным путям, участвующим в этиологии обоих состояний, например в передаче сигналов дофаминовых и серотониновых рецепторов, лептина, аксональной связи и среди прочего в метаболизме кортикотропин-высвобождающего гормона [5]. Среди генов, связанных с ожирением и избыточной массой тела, ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением, *FTO*, имеет одну из самых сильных связей с этими состояниями в популяции [6]. Среди SNP, идентифицированных в гене *FTO*, следует отметить наиболее изученный полиморфизм rs9939609 в этом гене. Сообщалось, что наличие аллеля A этого полиморфизма, расположенного в первом интроне, связано с повышенными шансами ожирения и увеличения массы тела [7, 8]. С другой стороны, этот полиморфизм почти не изучен при депрессии независимо от индекса массы тела (ИМТ) или ожирения [9].

Учитывая изложенное, целью исследования явилось определение ассоциаций между геном *FTO*, ИМТ/ожирением и депрессией среди лиц 25–34 лет, проживающих в Новосибирске.

Материалы и методы

Обследована случайная репрезентативная выборка лиц (европеоидов) 25–34 лет, сформированная из списков избирателей в депутаты Октябрьского района г. Новосибирска (975 лиц обоего пола, отклик составил 71%) в 2013–2016 гг. на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (бюджетная тема FWNR-2024-0002). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА пересмотра 2013 г., одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Все исследователи прошли подготовку по стандартным эпидемиологическим методам исследования. В программу обследования входили демографические и социальные данные, антропометрия. Окружность талии измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Расчет ИМТ проводили по формуле «масса тела (кг)/рост ($м^2$)» и классифицировали на основе стандартов ВОЗ [10]. Для оценки депрессии использовали шкалу программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (MOPSY) [10]. Выраженность депрессии оценивали в баллах: отсутствие депрессии – 1–3 балла, средний уровень депрессии – 4–6 баллов, высокий уровень депрессии – 7–12 баллов. Методом случайных чисел из общей выборки отобрано 317 лиц, которым было проведено генотипирование полиморфизма гена *FTO* в лаборатории молекулярно-генетических исследований НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН (зав. профессор В.Н. Максимова). Генотипировали с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, США) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США). Для выделения ДНК *FTO* из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [11].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences (версия 20; SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) [12]. Результаты выражали как среднее значение ± стандартное отклонение (M ± σ) и проценты, где это уместно. Равновесие Харди – Вайнберга проверено с помощью онлайн-калькулятора (https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/, дата доступа 20.07.2023) [13]. Данные в таблицах представлены в виде абсолютного и относительного значений (n, %), а также M ± σ. Нормальность распределения анализируемых количественных данных определена по тесту Колмогорова – Смирнова. Переменные с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me [25; 75], где Me – медиана выборки). При ненормальном распределении проводили трансформацию параметров (натуральное логарифмирование) с дальнейшим сравнением логарифмированных показателей параметрическими тестами. Для оценки связи между генотипами гена *FTO* и непрерывными переменными использовали однофакторный дисперсионный анализ и тест Дункана. Критерий Пирсона χ^2 применяли для анализа категориальных переменных. Ассоциацию генотипов гена *FTO* и категориальных переменных ИМТ и депрессии оценивали с помощью бинарной логистической регрессии, представленной как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) после корректировки по возрасту и полу. Значимость была установлена как $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследуемой популяции приве-

дена в табл. 1. Различий в среднем возрасте между мужчинами (32,7 ± 5,1 года) и женщинами (32,1 ± 4,6 года) не определено (p > 0,05). Анализ был основан на разделении участников исследования на две бинарные категории: субъекты без депрессии (62,1%) и со средним и высоким уровнем депрессии (37,8%), а также лица с недостаточным/нормальным весом (ИМТ < 25) и с избыточным весом/ожирением (ИМТ ≥ 25). Лица с избыточным весом и ожирением составили 57,7% по сравнению с 42,3% лиц с нормальным весом (далее мы не выделяли отдельно лиц с недостаточным весом) (см. табл. 1).

Частоты генотипа rs9939609 гена *FTO* находились в равновесии Харди – Вайнберга (p > 0,05) и представлены в табл. 2. Мы не наблюдали разницы между мужчинами и женщинами при сравнении уровня депрессии (p = 0,125). Однако определены различия в распределении всех категорий ИМТ между мужчинами и женщинами (p = 0,007). Ожирение чаще встречалось среди женщин по сравнению с мужчинами (24,2 и 21,8% соответственно), тогда как распространенность избыточного веса была выше у мужчин, чем у женщин (41 и 28,6% соответственно, p = 0,007). При рассмотрении ИМТ в качестве непрерывной переменной не отмечено разницы в уровне среднего ИМТ между мужчинами и женщинами (26,7 ± 5,9 и 26,6 ± 4,5 кг/м^2 соответственно, p > 0,05) (см. табл. 1).

Обнаружена статистическая значимость в распределении генотипов гена *FTO* между категориями ИМТ – нормального и избыточного веса/ожирения среди лиц обоего пола (χ^2 = 27,008, df = 4, p < 0,001) (табл. 3). Установлено, что распределение генотипа A/A выше как в группе с избыточным весом (36,9%), так и с ожирением (45,6%) по сравнению с группой с нормальным ИМТ (17,5%). Распределение генотипов T/T оказалось выше в группе с нормальным ИМТ (51,6%) по сравнению с группой с избыточным весом (32%) и ожирением (16,4%). Аналогично среди мужчин распределение генотипа A/A было выше в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 (44%) и ≥ 25–30 кг/м^2 (40%) в сравнении с группой с ИМТ ≤ 18,5–25 кг/м^2 (16%); напротив, носители генотипа T/T преимущественно встречались в группе с ИМТ ≤ 18,5–25 кг/м^2 (41,3%) и ≥ 25–30 кг/м^2 (41,3%) в сравнении с группой с ИМТ ≥ 30 кг/м^2 (17,5%) (χ^2 = 10,335, df = 4, p = 0,035). Среди женщин более высокое распределение генотипа A/A отмечено в группе с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м^2; 46,9%) в сравнении с нормальным показателем ИМТ (18,8%), а генотип T/T, напротив, чаще встречался среди женщин с нормальным ИМТ (62,7%), чем с ожирением (15,3%). Используя ИМТ в качестве непрерывной переменной, мы установили, что средние и медианные значения ИМТ для обоего пола выше среди носителей генотипа A/A (30,4 ± 7,4; 29,6 [26,0; 33,4] кг/м^2), чем среди носителей гетерозиготного генотипа A/T (26,4 ± 5,2; 25,9 [23,1; 29,0] кг/м^2) и гомозиготного генотипа T/T (25,2 ± 5,2; 24,5 [20,8; 28,5] кг/м^2; p < 0,001), как и для мужчин (p = 0,027) и женщин (p < 0,001) в отдельности (см. табл. 3).

При оценке соотношения между генотипами

Таблица 2. Распределение генотипов rs9939609 гена FTO в зависимости от пола
Table 2. Distribution of FTO rs9939609 genotypes depending on gender

Ген / FTO rs9939609	Оба пола / Both genders, n (%)	Мужчины / Men, n (%)	Женщины / Women, n (%)	Равновесие Харди – Вайнберга / Hardy-Weinberg equilibrium, χ^2 = 11,3434, p = 0,6631, q = 0,3369
A/A	57 (18)	25 (16)	32 (19,9)	
A/T	138 (43,5)	68 (43,6)	70 (43,5)	
T/T	122 (38,5)	63 (40,4)	59 (36,6)	

Таблица 1. Характеристика выборки лиц 25–34 лет, проживающих в Новосибирске
Table 1. Characteristics of the sample of people aged 25–34 residing in Novosibirsk

Параметр / Parameter	Оба пола / Both genders	Мужчины / Men	Женщины / Women	p
Количество лиц / Number of persons, n Возраст, лет / Age, years, M ± σ	317 32,4 ± 4,8	156 32,7 ± 5,1	161 32,1 ± 4,6	0,251
Отсутствие депрессии / No depression (0–3 балла / points), n (%)	197 (62,1)	105 (67,3)	92 (57,1)	0,125
Средний уровень депрессии / Average level of depression (4–6 баллов / points), n (%)	78 (24,6)	31 (19,9)	47 (29,2)	
Высокий уровень депрессии / High level of depression (7–12 баллов / points), n (%)	42 (13,2)	20 (12,8)	22 (13,7)	
ИМТ / BMI < 18,5, n (%)	12 (3,8)	1 (0,6)	11 (6,8)	0,007
ИМТ / BMI ≥ 18,5–25, n (%)	122 (38,5)	57 (36,5)	65 (40,4)	
ИМТ / BMI ≥ 25–30, n (%)	110 (34,7)	64 (41)	46 (28,6)	
ИМТ / BMI ≥ 30, n (%)	73 (23)	34 (21,8)	39 (24,2)	
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, M ± σ (Me [25; 75])	26,7 ± 5,9 (25,9 [22,3; 29,6])	26,6 ± 4,5 (26,6 [23,3; 29,1])	26,7 ± 7,1 (25,2 [21,6; 29,9])	0,915

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела.*
Note: *BMI – body mass index.*

гена *FTO* и депрессией среди лиц обоего пола средние показатели депрессии были выше среди носителей генотипа A/A (4,4 ± 2,6 балла) в сравнении с носителями генотипа A/T (3,1 ± 2,2 балла) и T/T (2,9 ± 2,0 балла) (F = 9,163, p < 0,001). Схожую картину мы наблюдали среди мужчин, носителей генотипов A/A (4,24 ± 2,5 балла), A/T (2,93 ± 2,2 балла) и T/T (2,73 ± 2,1 балла) гена *FTO* (F = 4,329, p = 0,015), а также среди женщин, у которых средние показатели депрессии были самые высокие среди носителей генотипа A/A – 4,62 ± 2,7 балла в сравнении с носителями A/T (3,4 ± 2,2 балла) и T/T (3,1 ± 2,0 балла) гена *FTO* (F = 4,423, p = 0,014) (см. табл. 3).

При оценке соотношения между генотипами гена *FTO* и депрессией среди лиц обоего пола средние показатели депрессии были выше среди носителей генотипа A/A (4,4 ± 2,6 балла) в сравнении с носителями генотипа A/T (3,1 ± 2,2 балла) и T/T (2,9 ± 2,0 балла) (F = 9,163, p < 0,001). Схожую картину мы наблюдали среди мужчин, носителей генотипов A/A (4,24 ± 2,5 балла), A/T (2,93 ± 2,2 балла) и T/T (2,73 ± 2,1 балла) гена *FTO* (F = 4,329, p = 0,015), а также среди женщин, у которых средние показатели депрессии были самые высокие среди носителей генотипа A/A – 4,62 ± 2,7 балла в сравнении с носителями A/T (3,4 ± 2,2 балла) и T/T (3,1 ± 2,0 балла) гена *FTO* (F = 4,423, p = 0,014) (см. табл. 3).

В мультивариантной логистической модели генотип A/A гена *FTO* показал прогностическую ценность для лиц обоего пола как в отношении депрессии (ОШ 3,267; 95% ДИ 1,770–6,030; p < 0,001), так и избыточной массы тела/ожирения (ОШ 2,208; 95% ДИ 1,228–9,777; p < 0,001) по сравнению с носителями генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела. Схожие результаты получены среди мужчин для носителей генотипа A/A для прогнозирования возникновения депрессии (ОШ 3,710; 95% ДИ 1,478–9,313; p = 0,005) и избыточной массы тела/ожирения (ОШ 3,426; 95% ДИ 1,049–11,194; p = 0,041) в сравнении с носителями генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела. Среди женщин неблагоприятным про-

Таблица 3. Соотношение генотипов rs9939609 гена FTO с возрастными, антропометрическими и психологическими показателями
Table 3. Correlation of FTO rs9939609 genotypes with age-related, anthropometric and psychological indicators

Параметр / Parameter	A/A, n = 57	A/T, n = 138	T/T, n = 122	p
Возраст, лет (оба пола) / Age (Both genders), M ± σ	33,1 ± 4,9	32,0 ± 4,7	32,6 ± 5,0	0,339
Возраст, лет (мужчины) / Age (Men), M ± σ	33,8 ± 5,5	32,1 ± 4,5	33,0 ± 5,5	0,308
Возраст, лет (женщины) / Age (Women), M ± σ	32,5 ± 4,4	31,9 ± 4,9	32,1 ± 4,3	0,835
ИМТ ≤ 18,5–25 кг/м² (оба пола) / BMI ≤ 18,5–25 kg/m² (Both genders), n (%)	10 (17,5)	61 (44,2)	63 (51,6)	< 0,001
ИМТ ≥ 25–30 кг/м² (оба пола) / BMI ≥ 25–30 kg/m² (Both genders), n (%)	21 (36,9)	50 (36,2)	39 (32)	
ИМТ ≥ 30 кг/м² (оба пола) / BMI ≥ 30 kg/m² (Both genders), n (%)	26 (45,6)	27(19,6)	20 (16,4)	
ИМТ ≤ 18,5–25 кг/м² (мужчины) / BMI ≤ 18,5–25 kg/m² (Men), n (%)	4 (16)	28 (41,2)	26 (41,3)	0,035
ИМТ ≥ 25–30 кг/м² (мужчины) / BMI ≥ 25–30 kg/m² (Men), n (%)	10 (40)	28 (41,2)	26 (41,3)	
ИМТ ≥ 30 кг/м² (мужчины) / BMI ≥ 30 kg/m² (Men), n (%)	11 (44)	12 (17,6)	11 (17,5)	
ИМТ ≤ 18,5–25 кг/м² (женщины) / BMI ≤18,5–25 kg/m² (Women), n (%)	6 (18,8)	33 (47,1)	37 (62,7)	< 0,001
ИМТ ≥ 25–30 кг/м² (женщины) / BMI ≥ 25–30 kg/m² (Women), n (%)	11 (34,4)	22 (31,4)	13 (22)	
ИМТ ≥ 30 кг/м² (женщины) / BMI ≥ 30 kg/m² (Women), n (%)	15 (46,9)	15 (21,4)	9 (15,3)	
ИМТ, кг/м², M ± σ (Me [25; 75]) (оба пола) / BMI, kg/m², M ± σ (Me [25; 75]) (both genders)	30,4 ± 7,4 (29,6 [26; 33,4])	26,4 ± 5,2 (25,9 [23,1; 29])	25,2 ± 5,2 (24,5 [20,8; 28,5])	< 0,001
ИМТ, кг/м², M ± σ (Me [25; 75]) (мужчины) / BMI, kg/m², M ± σ (Me [25; 75]) (men)	28,9 ± 4,4 (28,4 [25,7; 32,7])	26,2 ± 3,9 (26,4 [23,4; 28,6]	26,2 ± 4,9 (26 [22,5; 28,9]	0,027
ИМТ, кг/м², M ± σ (Me [25; 75]) (женщины) / BMI, kg/m², M ± σ (Me [25; 75]) (women)	31,6 ± 9 (29,9 [26,2; 37,1])	26,6 ± 6,2 (25,3 [22,5; 29,6])	24,1 ± 5,3 (22,7 [20,4; 26,3])	< 0,001
Депрессия, баллы (оба пола) / Depression (in points) (Both sexes), M ± σ	4,4 ± 2,6	3,1 ± 2,2	2,9 ± 2,0	< 0,001
Депрессия, баллы (мужчины) / Depression (in points), M ± σ (Men)	4,24 ± 2,5	2,93 ± 2,2	2,73 ± 2,1	0,015
Депрессия, баллы (женщины) / Depression (in points) (Women), M ± σ	4,62 ± 2,7	3,4 ± 2,2	3,1 ± 2,0	0,014

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела.*
Note: *BMI – body mass index.*

гнозом в отношении депрессии (ОШ 2,986; 95% ДИ 1,277–6,981; p = 0,012) и избыточной массы тела/ожирения (ОШ 5,523; 95% ДИ 2,087–14,615; p < 0,001) стало носительство гомозиготного генотипа A/A против носителей генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела (табл. 4).

Обсуждение

Ожирение и депрессия представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую людей всех возрастных групп и социально-экономического статуса [14]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 г. распространенность ожирения в мире увеличилась почти в три раза. В настоящее время 13% взрослого населения мира соответствует критериям ожирения [15]. Уровень распространенности ожирения в Европе и США вызывает еще большую тревогу, составляя 10–23 и 22–25% соответственно [16, 17, 18]. Распространенность ожирения среди молодых людей в мире колеблется от 2,3 до 12%, при этом избыточная масса тела достигает 28,8% [14]. Среди обследуемых нами молодых людей в популяции 57,7% составляли лица с избыточным весом и ожирением, кроме того треть людей (37,8%) страдали от депрессии.

Существуют различные объяснения механизмов, лежащих в основе взаимосвязи ИМТ и психических расстройств. На ассоциацию, по-видимому, влияют как психологические, так и биологические факторы [19]. Например, хронический стресс у людей с депрессией и тревогой приводит к нарушению

Таблица 4. Мультивариантный логистический регрессионный анализ для прогнозирования связи rs9939609 гена FTO с депрессией и избыточным весом/ожирением
Table 4. Multivariate logistic regression analysis to predict the association of the FTO rs9939609 gene variant with depression and overweight/obesity

	Ген / Gene A/A vs A/T + T/T	Коэффициент регрессии B / Regression B Coefficient	Стандартная Ошибка / Standard error	Статистика Вальда / Wald Statistic	Степень свободы / Degree of freedom	Значимость (p) / P-value (p)	Exp (B)	95% доверительный интервала для Exp (B) / 95% confidence interval for Exp (B)	
								Нижняя граница / Bottom line	Верхняя граница / Upper line
Оба пола / Both genders	Средний и высокий уровень против / низкого уровня депрессии / Average and high levels vs low level of depression	1,184	0,313	14,332	1	< 0,001	3,267	1,770	6,030
	Избыточный вес и ожирение против нормального ИМТ / Overweight and obesity vs normal BMI	1,536	0,380	16,378	1	< 0,001	2,208	1,228	9,777
Мужчины / Me	Средний и высокий уровень против низкого уровня депрессии / Average and high levels vs low level of depression	1,311	0,470	7,792	1	0,005	3,710	1,478	9,313
	Избыточный вес и ожирение против нормального ИМТ / Overweight and obesity vs normal BMI	1,232	0,604	4,157	1	0,041	3,426	1,049	11,194
Женщины / Women	Средний и высокий уровень против низкого уровня депрессии / Average and high levels vs low level of depression	1,094	0,433	6,376	1	0,012	2,986	1,277	6,981
	Избыточный вес и ожирение против нормального ИМТ / Overweight and obesity vs normal BMI	1,709	0,496	11,847	1	< 0,001	5,523	2,087	14,615

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела.*
Note: *BMI – body mass index.*

регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (HPA-ось), что способствует повышению уровня кортизола и связано как с ожирением, так и депрессией [20]. Кроме того, маркеры воспаления могут быть обнаружены у людей с ожирением и депрессией и могут участвовать в их ассоциации [21].

Общие гены также могут играть роль в связи между ожирением и психическими расстройствами, например ген *FTO*, который экспрессируется в головном мозге [22, 23]. Впервые о взаимодействии гена *FTO*, депрессии и ИМТ сообщили M. Rivera и коллеги (2012) [22]. Присутствие этого гена в головном мозге указывает на причастность гена *FTO* как к ожирению, так и к депрессии [24]. Экспрессия в таких областях человеческого мозга, как гипоталамус, гипофиз, придает этому гену потенциальную роль в гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси – важном общем механизме возникновения депрессии и регуляции массы тела [23]. Исследований, посвященных изучению связи между геном *FTO* и одновременно депрессией и ожирением/ИМТ, в мире крайне мало.

Нами обнаружено, что распространенность гомозиготного генотипа A/A гена *FTO*, в сравнении с носительством генотипов A/T + T/T, выше в группе с избыточным весом/ожирением, чем в группе с нормальным ИМТ (в 2,1 раза). Более того, генотип A/A гена *FTO* связан с повышенным ИМТ при использовании его в качестве непрерывной переменной. Полученные нами результаты подтверждены другими исследователями [24, 25]. Установлено, что аллель A гена *FTO* детерминирует большую склонность к накоплению жира в случаях, когда регулярная физическая активность отсутствует [26]. Наличие генотипа A/A гена *FTO* повышало риск развития ожирения в 2,4 раза [27].

Мы определили, что распространенность гомозиготного генотипа A/A гена *FTO*, в сравнении с носительством генотипов A/T + T/T, выше среди лиц со средним и высоким уровнем депрессии, чем без депрессии; то же можно сказать при оценке соотношения генотипов гена *FTO* и депрессии: средние показатели депрессии в баллах были выше среди носителей генотипа A/A в сравнении с носителями генотипа A/T и T/T, что подтверждается иными работами [15].

Таким образом, наши результаты доказывают, что ген *FTO* участвует в связи между ожирением и депрессией. Данное исследование предоставляет дополнительные доказательства того, что между депрессией и ожирением существуют общие генетические факторы. Полученные нами результаты могут стать отправной точкой для изучения биологического механизма, вовлеченного в связь между ожирением и депрессией в популяции. Выявление таких механизмов должно в свою очередь привести к лучшему пониманию развития коморбидных состояний и в конечном итоге способствовать предотвращению расстройств, связанных с ожирением, которые в настоящее время преобладают среди лиц с депрессией [26, 28].

Заключение

Среди лиц в возрасте 25–34 лет ожирение чаще встречалось у женщин (24,2%) по сравнению с мужчинами (21,8%), при этом распространенность избыточного веса была выше у мужчин (41%), чем у женщин (28,6%). Распространенность депрессии составила 37,8%, причем высокий уровень депрессии встречался в 13,2% случаев (12,8% мужчин и 13,7% женщин). Распределение генотипа A/A гена *FTO* в данной популяции было выше как в группе с избыточным весом (36,8%), так и с ожирением (45,6%) по сравнению с группой с нормальным ИМТ (17,5%). Средние значения ИМТ были выше среди носителей генотипа A/A, чем среди носителей гетерозиготного генотипа A/T и гомозиготного генотипа T/T ($p < 0,001$).

Средние показатели депрессии были выше среди носителей генотипа A/A (4,4 ± 2,6 балла) в сравнении с носителями генотипов A/T (3,1 ± 2,2 балла) и T/T (2,9 ± 2,0 балла). В мультивариантной модели генотип A/A гена *FTO* не утратил прогностическую ценность как в отношении депрессии (ОШ 3,267; $p < 0,001$), так и избыточной массы тела/ожирения (ОШ 2,208; $p < 0,001$) по сравнению с носителями генотипов A/T + T/T без депрессии и с нормальной массой тела.

Конфликт интересов

В.В. Гафаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Громова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Денисова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Суханов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Гагулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Лихенко-Логвиненко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Гафарова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по государственному заданию FWNR-2024-0002.

Информация об авторах

Гафаров Валерий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ветеран СО РАН главный научный сотрудник,

Author Information Form

Gafarov Valery V., PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Veteran of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher,

руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5701-7856

Громова Елена Алексеевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8313-3893

Денисова Диана Вахтанговна, доктор медицинских наук, ветеран СО РАН главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Суханов Андрей Владимирович, доктор медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1407-269X

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Гагулин Игорь Вячеславович, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5255-5647

Лихенко-Логвиненко Кристина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6058-0807

Гафарова Альмира Валерьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических

Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5701-7856

Gromova Elena A., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8313-3893

Denisova Diana V., PhD, Honored Veteran of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher at the Laboratory of Preventive Medicine, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Sukhanov Andrey V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1407-269X

Maksimov Vladimir N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Gagulin Igor V., Senior Researcher at the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5255-5647

Likhenko-Logvinenko Kristina V., Junior Researcher at the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6058-0807

Gafarova Almira V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and

заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5380-9434

Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5380-9434

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

GVV – 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

GEA – 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

DDV – 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

SAV – 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

MVN – 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

GIV – 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

LLKV – 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zarza-Rebollo J.A., Molina E., Rivera M. The role of the FTO gene in the relationship between depression and obesity. A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2021;127:630-637. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.013.

2. Apovian C.M.. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care. 2016;22(7 Suppl):s176-85.

3. Zhao Q., Han B., Xu Q., Wang T., Fang C., Li R, Zhang L, Pei Y. Proteome and genome integration analysis of obesity. Chin Med J (Engl). 2023;136(8):910-921. doi: 10.1097/CM9.0000000000002644.

4. Wray N.R., Ripke S., Mattheisen M., Trzaskowski M., Byrne E.M. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nat Genet. 2018;50(5):668-681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3.

5. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. Transl Psychiatry. 2017;7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261.

6. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M., Kiess W., Vatin V., Lecoeur C., Delplanque J., Vaillant E., Pattou F., Ruiz J., Weill J., Levy-Marchal C., Horber F., Potoczna N., Hercberg S., Le Stunff C., Bougnères P., Kovacs P., Marre M., Balkau B., Cauchi S., Chèvre J.C., Froguel P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet. 2007;39(6):724-6. doi: 10.1038/ng2048.

7. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889-94. doi: 10.1126/science.1141634.

8. Du T., Rao S., Wu L., Ye N., Liu Z., Hu H., Xiu J., Shen Y., Xu Q. An association study of the m6A genes with major depressive disorder in Chinese Han population. J Affect Disord. 2015;183:279-86. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.025.

9. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Комшилова К.А., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бирюкова Е.В., Бордан Н.С., Вагапова Г.Р., Волкова А.Р., Волкова Н.И., Волынкина А.П., Дзгоева Ф.Х., Киселева Т.П., Неймарк А.Е., Романцова Т.И., Руяткина Л.А., Суплотова Л.А., Халимов Ю.Ш., Яшков Ю.И. Ожирение. Клинические рекомендации. Consilium Medicum. 2021; 23 (4): 311–325. doi:10.26442/20751753.2021.4.20 0832.

10. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988

11. Sambrook J., Russel D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. CSH Protoc.2006, 1, pdb.prot 4455, doi: 10.1101/pdb.prot4455.

12. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Trebbin; 2005. 608 p.

13. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am J Epidemiol. 2009;169:505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.

14. Poobalan A., Aucott L. Obesity Among Young Adults in Developing Countries: A Systematic Overview. Curr Obes Rep. 2016;5(1):2-13. doi: 10.1007/s13679-016-0187-x.

15. de Wit L., Have M.T., Cuijpers P., de Graaf R. Body Mass Index and risk for onset of mood and anxiety disorders in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2). BMC Psychiatry. 2022;22(1):522. doi: 10.1186/s12888-022-04077-w.

16. Bruffaerts R., Demyttenaere K., Vilagut G., Martinez M., Bonnewyn A., De Graaf R., Haro J.M., Bernert S., Angermeyer M.C., Brugha T., Roick C., Alonso J. The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective. Can J Psychiatry. 2008;53(10):679–688. doi: 10.1177/070674370805301007.

17. Scott K.M., Bruffaerts R., Simon G.E., Alonso J., Angermeyer M., de Girolamo G., Demyttenaere K., Gasquet I., Haro J.M., Karam E., Kessler R.C., Levinson D., Medina Mora M.E., Oakley Browne M.A., Ormel J., Villa J.P., Uda H., Von Korff M. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. Int J Obes (Lond). 2008;32(1):192–200. doi: 10.1038/sj.ijo.0803701.

18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.

19. Milaneschi Y., Simmons W.K., van Rossum E.F.C, Penninx B.W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019;24(1):18–33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5.

20. Penninx B.W., Milaneschi Y., Lamers F., Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med. 2013;15(11):129. doi: 10.1186/1741-7015-11-129.

21. Emery C.F., Fondow M.D., Schneider C.M., Christofi F.L, Hunt C., Busby A.K., Needleman B.J., Melvin W.S., Elsayed-Awad H.M. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. Obes Surg. 2007;17(6):759–763. doi: 10.1007/s11695-007-9140-0

22. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J., Bergmann S., Boomsma D.I., Craddock N., Gill M., Holsboer F., Hottenga J.J., Korszun A., Kutalik Z., Lucae S., Maier W., Mors O., Müller-Myhsok B., Owen M.J., Penninx B.W.J.H., Preisig M., Rice J., Rietschel M., Tozzi F., Uher R., Vollenweider P., Waeber G., Willemsen G., Craig I.W., Farmer A.E., Lewis C.M., Breen G., McGuffin P. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. Br J Psychiatry. 2017;211(2):70-76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.

23. Samaan Z., Anand S.S., Zhang X., Desai D., Rivera M., Pare G., Thabane L., Xie C., Gerstein H., Engert J.C., Craig I., Cohen-Woods S., Mohan V., Diaz R., Wang X., Liu L., Corre T., Preisig M., Kutalik Z., Bergmann S., Vollenweider P., Waeber G., Yusuf S., Meyre D. The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. Mol Psychiatry. 2013;18(12):1281-6. doi: 10.1038/mp.2012.160.

24. Annapoorna P.K., Iyer H., Parnaik T., Narasimhan H., Bhattacharya A., Kumar A. FTO: An Emerging Molecular Player in Neuropsychiatric Diseases. Neuroscience. 2019; 418:15-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.021.

25. Fernandes B.S., Williams L.M., Steiner J., Leboyer M., Carvalho A.F., Berk M. The new field of 'precision psychiatry'. BMC Med. 2017;15(1):80. doi: 10.1186/s12916-017-0849-x.

26. Денисова Д.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Ассоциации полиморфизмов некоторых генов с избыточным весом в популяционной выборке молодого населения Новосибирска. Атеросклероз. 2021; 17(4): 35-42. DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42.

27. Farmer A., Korszun A., Owen M.J., Craddock N., Jones L., Jones I., Gray J., Williamson R.J., McGuffin P. Medical disorders in people with recurrent depression. Br J Psychiatry. 2008;192(5):351-5. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038380.

28. Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им В.М. Бехтерева. 2018; 1:65-78.

REFERENCES

1. Zarza-Rebollo J.A., Molina E., Rivera M. The role of the FTO gene in the relationship between depression and obesity. A systematic review. Neurosci Biobehav Rev. 2021;127:630-637. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.013.

2. Apovian C.M.. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. Am J Manag Care. 2016;22(7 Suppl):s176-85.

3. Zhao Q., Han B., Xu Q., Wang T., Fang C., Li R, Zhang L, Pei Y. Proteome and genome integration analysis of obesity. Chin Med J (Engl). 2023;136(8):910-921. doi: 10.1097/CM9.0000000000002644.

4. Wray N.R., Ripke S., Mattheisen M., Trzaskowski M., Byrne E.M. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. Nat Genet. 2018;50(5):668-681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3.

5. Amare A.T., Schubert K.O., Klingler-Hoffmann M., Cohen-Woods S., Baune B.T. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. Transl Psychiatry. 2017;7(1):e1007. doi: 10.1038/tp.2016.261.

6. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M., Kiess W., Vatin V., Lecoeur C., Delplanque J., Vaillant E., Pattou F., Ruiz J., Weill J., Levy-Marchal C., Horber F., Potoczna N., Hercberg S., Le Stunff C., Bougnères P., Kovacs P., Marre M., Balkau B., Cauchi S., Chèvre J.C., Froguel P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. Nat Genet. 2007;39(6):724-6. doi: 10.1038/ng2048.

7. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch A.M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M.R., Sovio

U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N., Doney A.S., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889-94. doi: 10.1126/science.1141634.

8. Du T., Rao S., Wu L., Ye N., Liu Z., Hu H., Xiu J., Shen Y., Xu Q. An association study of the m6A genes with major depressive disorder in Chinese Han population. J Affect Disord. 2015;183:279-86. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.025.

9. Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., Komshilova K.A., Andreeva E.N., Anciferov M.B., Biryukova E.V., Bordan N.S., Vagapova G.R., Volkova A.R., Volkova N.I., Volynkina A.P., Dzgoeva F.H., Kiseleva T.P., Nejmark A.E., Romancova T.I., Ruyatkina L.A., Suplotova L.A., Halimov YU.SH., Yashkov Yu.I. Obesity. Clinical guidelines. Consilium Medicum. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.20 0832. (In Russian)

10. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988

11. Sambrook J., Russel D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. CSH Protoc.2006, 1, pdb.prot 4455, doi: 10.1101/pdb.prot4455.

12. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Trebbin; 2005. 608 p.

13. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am J Epidemiol. 2009;169:505–514. doi: 10.1093/aje/kwn359.

14. Poobalan A., Aucott L. Obesity Among Young Adults in Developing Countries: A Systematic Overview. Curr Obes Rep. 2016;5(1):2-13. doi: 10.1007/s13679-016-0187-x.

15. de Wit L., Have M.T., Cuijpers P., de Graaf R. Body Mass Index and risk for onset of mood and anxiety disorders in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2). BMC Psychiatry. 2022;22(1):522. doi: 10.1186/s12888-022-04077-w.

16. Bruffaerts R., Demyttenaere K., Vilagut G., Martinez M., Bonnewyn A., De Graaf R., Haro J.M., Bernert S., Angermeyer M.C., Brugha T., Roick C., Alonso J. The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective. Can J Psychiatry. 2008;53(10):679–688. doi: 10.1177/070674370805301007.

17. Scott K.M., Bruffaerts R., Simon G.E., Alonso J., Angermeyer M., de Girolamo G., Demyttenaere K., Gasquet I., Haro J.M., Karam E., Kessler R.C., Levinson D., Medina Mora M.E., Oakley Browne M.A., Ormel J., Villa J.P., Uda H., Von Korff M. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. Int J Obes (Lond). 2008;32(1):192–200. doi: 10.1038/sj.ijo.0803701.

18. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet. 2016;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.

19. Milaneschi Y., Simmons W.K., van Rossum E.F.C, Penninx B.W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. Mol Psychiatry. 2019;24(1):18–33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5.

20. Penninx B.W., Milaneschi Y., Lamers F., Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. BMC Med. 2013;15(11):129. doi: 10.1186/1741-7015-11-129.

21. Emery C.F., Fondow M.D., Schneider C.M., Christofi F.L, Hunt C., Busby A.K., Needleman B.J., Melvin W.S., Elsayed-Awad H.M. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. Obes Surg. 2007;17(6):759–763. doi: 10.1007/s11695-007-9140-0

22. Rivera M., Locke A.E., Corre T., Czamara D., Wolf C., Ching-Lopez A., Milaneschi Y., Kloiber S., Cohen-Woods S., Rucker J., Aitchison K.J., Bergmann S., Boomsma D.I., Craddock N., Gill M., Holsboer F., Hottenga J.J., Korszun A., Kutalik Z., Lucae S., Maier W., Mors O., Müller-Myhsok B., Owen M.J., Penninx B.W.J.H., Preisig M., Rice J., Rietschel M., Tozzi F., Uher R., Vollenweider P., Waeber G., Willemsen G., Craig I.W., Farmer A.E., Lewis C.M., Breen G., McGuffin P. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: meta-analysis of 13701 individuals. Br J Psychiatry. 2017;211(2):70-76. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475.

23. Samaan Z., Anand S.S., Zhang X., Desai D., Rivera M., Pare G., Thabane L., Xie C., Gerstein H., Engert J.C., Craig I., Cohen-Woods S., Mohan V., Diaz R., Wang X., Liu L., Corre T., Preisig M., Kutalik Z., Bergmann S., Vollenweider P., Waeber G., Yusuf S., Meyre D. The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. Mol Psychiatry. 2013;18(12):1281-6. doi: 10.1038/mp.2012.160.

24. Annapoorna P.K., Iyer H., Parnaik T., Narasimhan H., Bhattacharya A., Kumar A. FTO: An Emerging Molecular Player in Neuropsychiatric Diseases. Neuroscience. 2019; 418:15-24. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.08.021.

25. Fernandes B.S., Williams L.M., Steiner J., Leboyer M., Carvalho A.F., Berk M. The new field of 'precision psychiatry'. BMC Med. 2017;15(1):80. doi: 10.1186/s12916-017-0849-x.

26. Denisova D.V., Gurazheva A.A., Maximov V.N. Associations of polymorphisms of some genes with excessive weight in a population sample of young citizens of Novosibirsk. Ateroscleroz, 2021; 17 (4): 35–42. doi: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-35-42. (In Russian)

27. Farmer A., Korszun A., Owen M.J., Craddock N., Jones L., Jones I., Gray J., Williamson R.J., McGuffin P. Medical disorders in people with recurrent depression. Br J Psychiatry. 2008;192(5):351-5. doi: 10.1192/bjp.bp.107.038380.

28. Mazo G.E., Kibitov A.O. Mechanisms of formation comorbidity depression and obesity. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2018;(1):65-78]. (In Russian)

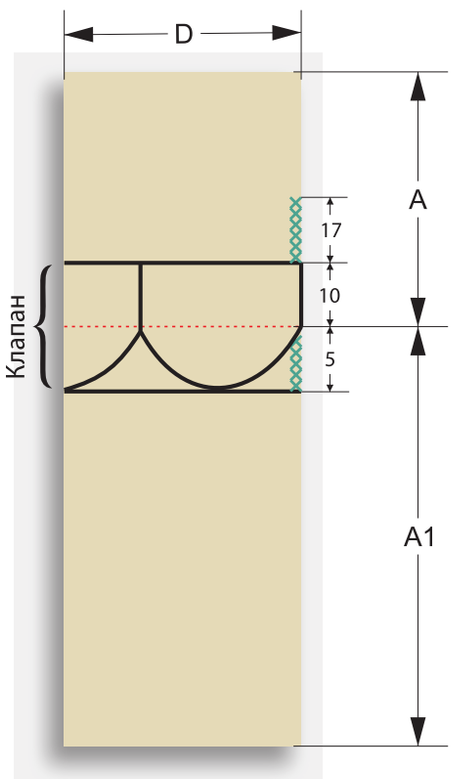
Для цитирования: *Гафаров В.В., Громова Е.А., Денисова Д.В., Суханов А.В., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Лихенко-Логвиненко К.В., Гафарова А.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (депрессия, избыточная масса тела/ожирение) и роль полиморфизма гена FTO в их коморбидности среди лиц 25–34 лет. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 13-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-23*

To cite: *Gafarov V.V., Gromova E.A., Denisova D.V., Sukhanov A.V., Maksimov V.N., Gagulin I.V., Likhenko-Logvinenko K.V., Gafarova A.V. Risk factors for cardiovascular diseases (depression, overweight/obesity) and the role of FTO gene polymorphism in their comorbidity among 25–34 year-old individuals. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 13-23. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-23*

NeoCor®

Ксеноперикардиальный клапансодержащий кондуит

- Натуральный и универсальный, изготавливается из бычьего перикарда
- Моделируется путем формирования искусственных синусов, имитируя нормальную анатомию легочного клапана[1]
- Швы накладываются на внешнюю поверхность кондуита с целью снижения рисков тромбообразования[1]
- Большая площадь оттока улучшает гемодинамические характеристики[1]
- Свобода в формировании соединительных анастомозов благодаря незашитым свободным краям верхней и нижней юбок кондуита



Ксеноперикардиальный клапансодержащий кондуит предназначен для использования у пациентов старше года и взрослых для коррекции и реконструкции выводного тракта правого желудочка (RVOT) при следующих врожденных пороках сердца:

-коррекция тетрады Фалло;
-коррекция артериального ствола;
-транспозиция магистральных артерий (ТМС) с дефектом межжелудочковой перегородки (операция Растелли);
-атрезия легочной артерии 1-2 типа;
-стеноз легочной артерии;
-замена легочного клапана при стенозе или регургитации легочного клапана;
-аневризма легочной артерии или аневризмэктомия.

Кроме того, кондуит показан при следующих хирургических вмешательствах:

- процедура Росса;
- процедура Росса-Конно;
- процедура Ross-PEARS;
- повторные операции у пациентов, ранее перенесших замену или восстановление легочного клапана, включая дегенерацию биопротеза легочного клапана.

Информация для заказа

A, mm	A1, mm	D, mm
50,0	70,0	8,0 / 10,0 / 12,0 / 14,0 / 16,0 / 18,0 21,0 / 23,0 / 25,0 / 27,0 / 29,0

Ксеноперикардиальный клапансодержащий кондуит изготавливается по индивидуальному заказу

1. Патент на изобретение РФ № 2363425 от 10.08 2009 г. Способ изготовления протеза для реконструкции желудочкового и клапанного отделов оттока

АО «НеоКор»
Россия, Кемеровская область - Кузбасс, г. Кемерово
+7 (923) 526 8616
sales@neocor.ru

УДК 616.131-004.6. 611.131.616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-25-34

ORIGINAL STUDIES

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНДУИТОВ ДЛЯ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У ДЕТЕЙ

Ю.Ю. Кулябин[1], Н.Р. Ничай[1, 2], И.А. Сойнов[1], А.А. Докучаева[1], И.Ю. Журавлева[1], А.В. Богачев-Прокофьев[1]

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

Основные положения

• Выполнен анализ отдаленных результатов имплантации наиболее распространенных типов кондуитов у пациентов педиатрической группы. Представлены предикторы развития дисфункции и протезного инфекционного эндокардита.

Цель	Проанализировать функционирование доступных типов кондуитов в педиатрической группе пациентов, перенесших протезирование пути оттока из правого желудочка (ПЖ) в легочную артерию.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный анализ клинических данных педиатрических пациентов (от 0 до 18 лет), которым выполнена реконструкция пути оттока из ПЖ за период с 2000 по 2017 г.
Результаты	В общей сложности 400 пациентам имплантировано 495 кондуитов: обработанная глутаровым альдегидом бычья яремная вена Contegra (n = 181); обработанный глутаровым альдегидом ксеноперикардиальный кондуит «БиоЛАБ» (n = 84); обработанный диэпоксидом ксеноперикардиальный кондуит, содержащий свиной аортальный корень, «АБ-Композит» (n = 65); обработанный диэпоксидом ксеноперикардиальный кондуит «Пилон» (n = 32) и криосохраненный легочный гомограф (n = 135). Было проведено 383 первичных (77,3%) и 112 повторных (22,7%) имплантаций кондуитов. Медиана периода наблюдения составила 79,9 (42,6; 110,7) мес. Повторные вмешательства выполнены 41 (8,5%) пациенту по поводу дисфункции кондуита, при этом тромбоз выявлен у 6 (2,1%) больных, инфекционный эндокардит – у 14 (4,8%) и не различался между группами. Отдаленная летальность зарегистрирована в 15 (4,8%) случаях. Риск реинтервенций на кондуите увеличивался при имплантации в более молодом возрасте (отношение рисков (ОР) 0,97, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,96–0,99, p = 0,03), но не зависел от типа кондуита по данным многофакторного анализа (ОР 0,86, 95% ДИ 0,64–1,15, p = 0,64). Выраженный кальциноз был основным предиктором кондуит-ассоциированной летальности (ОР 0,02, 95% ДИ 0,002–0,34, p = 0,005).
Заключение	Частота повторных вмешательства остается высокой независимо от типа выбранного кондуита при протезировании пути оттока из ПЖ у детей. Все виды анализируемых кондуитов показали сравнимую частоту дисфункции. Риск развития кондуит-ассоциированного инфекционного эндокардита также не зависел от типа имплантируемого графта.

Ключевые слова Врожденные пороки сердца • Протезирование легочной артерии • Ксенокондуит • Легочный гомограф • Кальцификация

Поступила в редакцию: *06.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.07.2024;* ***принята к печати:*** *19.08.2024*

Для корреспонденции: *Юрий Юрьевич Кулябин, ju_kuljabin@meshalkin.ru; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*

Corresponding author: *Yuriy Yu. Kulyabin, ju_kuljabin@meshalkin.ru; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

COMPARATIVE ANALYSIS OF PULMONARY ARTERY CONDUITS IN CHILDREN

Yu.Yu. Kulyabin[1], N.R. Nichay[1, 2], I.A. Soynov[1], A.A. Dokuchaeva[1], I.Yu. Zhuravleva[1], A.V. Bogachev-Prokophiev[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

• The review presents the analysis of long-term outcomes of implantation of the most common types of conduits in children. Predictors of the development of dysfunction and infective endocarditis are presented.

Aim	To analyze the function of the available types of conduits in pediatric group of patients who underwent right ventricular outflow tract (RVOT) reconstruction.
Methods	The retrospective study included patients between 0 and 18 years old who underwent RVOT reconstruction using conduits between 2000 and 2017. Clinical records and imaging data were analyzed.
Results	A total of 400 patients underwent implantation of 495 conduits including glutaraldehyde (GA)-treated bovine jugular vein (contegra) (n = 181); GA-treated xenopericardial conduit (BioLAB) (n = 84); diepoxyde (DE)-treated xenopericardial conduit with porcine aortic root (AB-composite) (n = 65); DE-treated xenopericardial conduit (Pilon) (n = 32) and cryopreserved pulmonary homograft (n = 135). Primary implantation was made in 383 cases (77.3%) and conduit reimplantation was made in 112 cases (22.5%). Median follow-up was 79.9 (42.6; 110.7) months. Redo surgery with conduit replacement was made in 41 (8.5%) cases, of these, 6 (2.1%) conduits were replaced due to thrombosis, endocarditis was diagnosed in 14 patients (4.8%), there were no statistical differences between the groups. Younger age was associated with high risk of early dysfunction (OR 0.97; 95% CI 0.96–0.99, p = 0.03). Multivariate analysis revealed that the type of conduit was not a risk factor (OR 0,86; 95% CI 0,64–1,15; p = 0,64). Severe calcification was the main predictor of conduit-associated mortality (OR 0.02; 95% CI 0.002–0.34; p = 0.005).
Conclusion	Incidence of reintervention due to conduit dysfunction is still high in pediatric group and is not associated with type of conduit. All types of available conduits showed comparable rates of dysfunction. Risk of developing conduit-associated infective endocarditis also does not depend on the type of implanted graft.
Keywords	Congenital heart disease • Pulmonary valve replacement • Xenograft • Pulmonary homograft • Calcification

Received: *06.07.2024;* ***received in revised form:*** *31.07.2024;* ***accepted:*** *19.08.2024*

Список сокращений

ЛА – легочная артерия ПЖ – правый желудочек

Введение

Использование клапаносодержащих кондуитов для реконструкции пути оттока из правого желудочка (ПЖ) необходимо при коррекции сложных врожденных пороков сердца. «Золотым стандартом» в протезировании легочной артерии (ЛА) считается легочный гомографт [1, 2]. К сожалению, ограниченная доступность детских легочных гомографтов вынуждает использовать в большинстве случаев ксенокондуиты для формирования пути оттока из ПЖ в ЛА. Однако ксенографты неизбежно подвергаются дегенеративным изменениям, что приводит к потребности в реинтервенциях или замене кондуита, особенно у детей более младшего возраста [3–5]. К основным причинам дисфункции ксенокондуитов в педиатрической группе пациентов относят кальцификацию, неоинтимальную пролиферацию, эндокардит и тромбоз кондуита [6–9]. На анализе частоты развития этих осложнений, как правило, основывается оценка того или иного типа кондуитов. При поиске оптимального кондуита для имплантации в детской популяции обязательно

должны быть учтены особенности биоматериала и способ его обработки.

Целью данного исследования была оценка риска повторных оперативных вмешательств и причин дисфункции различных типов кондуитов, используемых в педиатрической группе пациентов для формирования пути оттока из ПЖ в ЛА.

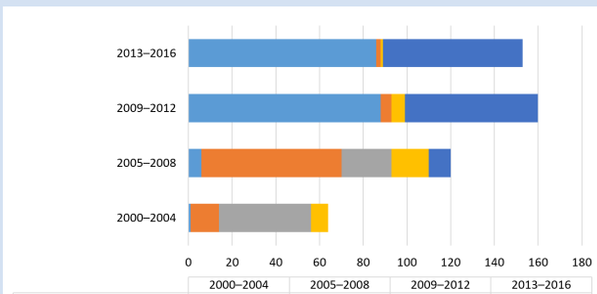
Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало анализ данных пациентов педиатрической группы (в возрасте от 0 до 18 лет), которым было выполнено протезирование клапана и ствола легочной артерии с применением биологических кондуитов в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с 2000 по 2017 г. Все пациенты были разделены на следующие группы в зависимости от типа кондуита: бычья яремная вена, обработанная глутаровым альдегидом, Contegra (Medtronic, США); клапаносодержащий ксеноперикардиальный кондуит, консервированный глутаровым альдегидом с дополнительной антикальциевой обработкой додецилсульфатом натрия, «БиоЛАБ» («БиоЛАБ КК/Б», ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Россия); свиной аортальный корень, обработанный диглицидиловым эфиром этиленгликоля, «АБ-Моно» («АБ-Композит», ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия); ксеноперикардиальный клапаносодержащий кондуит, обработанный диэпоксидом, «Пилон» (ЗАО «НеоКор», Кемерово, Россия); криосохраненный легочный гомографт (рис. 1).

Тип имплантируемого кондуита выбирал оперирующий хирург.

Сбор данных

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (протокол № 9 от 18.09.2023). Демографические данные пациентов, а также характеристика хирургических вмешательств и раннего послеоперационного периода собраны ретроспективно на основе медицинской документации. Данные в периоде наблюдения были получены как в результате повторных обследований, так и на основании записей лечащих кардиологов по месту жительства и телефонных интервью с пациентами и их семьями.



	2000–2004	2005–2008	2009–2012	2013–2016
Contegra	1	6	88	86
БиоЛАБ / BioLAB	13	64	5	2
АБ-Композит / AB-composite	42	23	0	0
Пилон / Pilon	8	17	6	1
ЛА-гомографт / Pulmonary homograft	0	10	61	64

Рисунок 1. Типы кондуитов в группах
Figure 1. Conduit types in the groups

Сбор данных и описание результатов проводили в соответствии с рекомендациями по отчетности о смертности и заболеваемости после вмешательств на клапанах сердца (Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity after Cardiac Valve Interventions) [10].

Ранняя летальность определена как наступление летального исхода в течение госпитализации пациента или 30 дней после операции. Кондуит-обусловленная летальность включала любую смерть, вызванную дисфункцией кондуита, его тромбозом, развитием эндокардита; связанную с прогрессирующей сердечной недостаточностью после имплантации кондуита или повторного вмешательства на нем, а также любую внезапную сердечную смерть [10].

Реинтервенция на графте определена как необходимость в повторной хирургической замене кондуита или любых эндоваскулярных вмешательствах на кондуите. Показаниями для повторного хирургического вмешательства являлись развитие выраженной дисфункции кондуита с пиковым градиентом более 50 мм рт. ст., тромбоз кондуита, явления правожелудочковой недостаточности на фоне умеренной дисфункции кондуита [11–13].

Пациенты

В анализ включены данные 400 пациентов, из которых 95 перенесли более одного хирургического вмешательства (табл. 1). Спектр врожденных пороков, потребовавших протезирования клапана и ствола ЛА: аномалии развития конотрункуса (тетрада Фалло, атрезия легочной артерии, двойное отхождение магистральных артерий от ПЖ, общий артериальный ствол, транспозиция магистральных сосудов), изолированный клапанный/комбинированный стеноз ЛА, процедура Росса/Росса – Конно (см. табл. 1).

Операционная техника описана нами ранее и не менялась [12].

Статистический анализ

Анализ данных выполнен с использованием пакета прикладных программ STATA, версия 13.0 (StataCorp, США). Для проверки нормальности распределения непрерывных переменных использован W-тест Шапиро – Уилка. Непрерывные данные описаны как медиана (median, Me) и межквартильный интервал (interquartile range, IQR), категориальные данные – как числовые значения и проценты. Группы сравнивали с использованием тестов χ^2 и Краскела – Уоллиса.

Свобода от кондуит-обусловленной летальности и дисфункции кондуита представлена с помощью

графиков Каплана – Майера. Для сравнения между группами показателей свободы от реинтервенций и свободы от реинтервенций по причине кальцификации кондуита применен log-rank тест. Влияние типа кондуита на риск повторного оперативного вмешательства, частоту реинтервенций оценивали с помощью регрессионного Cox-анализа. Значения факторов риска выражены в виде отношения риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). При летальном исходе время функционирования кондуита цензурировали в момент смерти пациента. Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты

За исследуемый период было имплантировано 495 кондуитов, из которых 112 (22,7%) – повторно. Распределение типов кондуитов отображено в табл. 1. Медиана возраста на момент имплантации кондуита составила 65,4 (13,2; 152,7) мес. 319 (64,6%) кондуитов были имплантированы в экстраанатомическую позицию. Общая госпитальная летальность составила 9,1% (табл. 2) и была обусловлена синдромом малого сердечного выброса (n = 22), инфекционными осложнениями (не ассоциированными с кондуитом по данным патологоанатомического

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент имплантации клапаносодержащих кондуитов
Table 1. Characteristics of patients at the time of conduit implantation

Параметр / Characteristic	Всего / Total, n = 495	Contegra, n = 181	«БиоЛАБ» / BioLAB, n = 82	«АБ-Моно» / AB-mono, n = 65	«Пилон» / Pilon, n = 32	Гомографт / Homograft, n = 135	p
Пол, мужской/женский / Sex male/female, n (%)	340/155 (68,8/31,3)	117/64 (64,6/35,4)	53/29 (64,2/35,8)	47/18 (72,3/27,7)	21/11 (65,6/34,4)	102/33 (75,6/24,4)	0,14
Вес, кг / Weight, kg Me (IQR)	18 (8,4; 42)	8,3 (5,6; 12)	15 (8,6; 29)	33,5 (19; 46)	44,7 (12; 60)	40 (24,5057)	**< 0,01**
Возраст на момент имплантации кондуита, мес / Age at the time of implantation, months, Me (IQR)	65,4 (13,2; 152,7)	12,4 (6; 28)	48,5 (13,4; 109,8)	138,7 (71,7; 167,2)	172,2 (30,8; 187,4)	150,2 (99,5; 188,9)	**< 0,01**
Диагноз / Diagnosis, n (%):							
корригированная ТМС / ccTGA	15 (3)	7 (3,9)	6 (7,3)	1 (1,5)	0	1 (0,7)	
ДОМС / DORV	9 (1,8)	5 (2,8)	1 (1,2)	1 (1,5)	2 (6,3)	0	
Росс / Ross	140 (28,2)	20 (11)	19 (23,2)	44 (67,7)	15 (46,9)	41 (30,4)	
АЛА с ДМЖП / PA VSD	60 (12,1)	44 (24,3)	11 (13,4)	2 (3,1)	3 (9,4)	0	
ТМС / TGA	35 (7)	17 (9,4)	10 (12,2)	6 (9,2)	2 (6,3)	0	
Тетрада Фалло / Tetralogy of Fallot	31 (6,2)	22 (12,2)	3 (3,7)	1 (1,5)	4 (12,5)	1 (0,7)	
ОАС / CAT	57 (11,5)	35 (19,3)	14 (17,1)	3 (4,6)	1 (3,1)	4 (3)	
Дисфункция кондуита / Conduit dysfunction	108 (21,7)	22 (12,2)	14 (17,1)	7 (10,8)	3 (9,4)	62 (45,9)	
Другие / Others	42 (8,5)	9 (5)	4 (4,9)	0	2 (6,3)	26 (19,3)	

Примечание: *АЛА с ДМЖП – атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки; ДОМС – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; ОАС – общий артериальный ствол; ТМС – транспозиция магистральных артерий; IQR – межквартильный интервал; Me – медиана; Sm – площадь поверхности тела.*
Note: *CAT – common arterial trunk; ccTGA – congenitally corrected transposition of the great arteries; DORV – double outlet right ventricle; IQR – interquartile range; Me – median; PA VSD – pulmonary atresia with ventricular septal defect; Sm – body surface area.*

Таблица 2. Операционные и послеоперационные данные в группах
Table 2. Intraoperative and postoperative outcomes in groups

Параметр / Characteristic	Всего / Total, n = 495	Contegra, n = 181	«БиоЛАБ» / BioLAB, n = 82	«АБ-Моно» / AB-mono, n = 65	«Пилон» / Pilon, n = 32	Гомографт / Homograft, n = 135	p
Имплантация кондуита / Conduit implantation, n (%)							
Первичная / Primary	383 (77,3)	158 (87,3)	64 (78,8)	58 (89,1)	28 (87,5)	74 (54,8)	0,068
Повторная / Repeat	112 (22,7)	23 (12,7)	17 (21,3)	7 (10,9)	4 (12,5)	61 (45,2)	
Позиция имплантации кондуита / Conduit position, n (%):							
анатомическая / anatomical	176 (35,2)	23 (12,7)	22 (25,0)	47 (71,9)	17 (53,1)	66 (48,9)	0,08
экстраанатомическая / extraanatomical	319 (64,6)	157 (86,7)	60 (75,0)	18 (28,1)	15 (46,9)	69 (51,1)	
Размер кондуита, мм / Conduit size, mm, Me (IQR)	20 (15–23)	14 (12–16)	19 (17–23)	25 (21–25)	24 (17–27)	23 (22–24)	**0,032**
Время ИК, мин / CPB time, min, Me (IQR)	163 (120–210)	136 (105,5–179,5)	191 (158,5–228)	235 (184–294)	197 (164–218)	149 (96–185)	**0,01**
Госпитальная летальность / Hospital mortality, n (%)	45 (9,1)	26 (14,4)	8 (9,8)	6 (9,2)	3 (9,4)	2 (1,5)	**0,011**

Примечание: *ИК – искусственное кровообращение; IQR – межквартильный интервал; Me – медиана.*
Note: *CPB – cardiopulmonary bypass; IQR – interquartile range; Me – median.*

исследования) с прогрессированием полиорганной недостаточности (n = 17), некротизирующим энтероколитом (n = 6).

Медиана периода наблюдения составила 79,9 (42,6; 110,7) мес. Повторные вмешательства выполнены 41 (8,5%) пациенту по поводу дисфункции кондуита, при этом тромбоз выявлен у 6 (2,1%) больных. Кондуит-ассоциированный инфекционный эндокардит определен у 14 (4,8%) пациентов, в 12 случаях выполнена замена инфицированного кондуита, остальным проведена медикаментозная терапия. В отдаленном периоде признаки кальциноза кондуита выявлены у 163 (89%) пациентов во время замещения кондуита или при выполнении инструментальных исследований (табл. 3). Отдаленная летальность составила 15 (4,8%) пациентов.

Общая свобода от повторных вмешательств при дисфункции кондуита составила 76% [95% доверительный интервал 73,1–79,3%] к 5 годам наблюдения и 42% [95% доверительный интервал 39,9–46,6%] через 10 лет и не различалась между группами (p = 0,07) (рис. 2).

При проведении однофакторного регрессионного анализа риск реинтервенций на графте увеличивался в более молодом возрасте при использовании малых размеров протезов (p = 0,63, p = 0,10 и p = 0,11 соответственно). Кальциноз был единственным фактором, увеличивающим риск кондуит-ассоциированной летальности, при этом тип кондуита не влиял на любой из неблагоприятных исходов (табл. 4).

Обсуждение

Несмотря на широкое применение криосохраненных легочных гомографтов в зарубежных странах, основным ограничением их использования является низкая доступность для пациентов педиатрической группы. Легочные гомографты малого диаметра в настоящее время недоступны для применения в российской кардиохирургической практике, и, таким образом, их использование наибо-

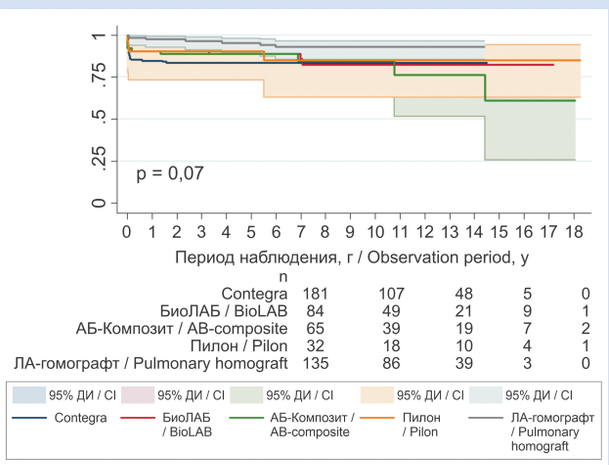


Рисунок 2. Дисфункция кондуитов в периоде наблюдения, свобода от замены кондуитов в группах
Примечание: ** от числа кондуитов, доступных для анализа в указанный период наблюдения; ДИ – доверительный интервал; ЛА – легочная артерия.*
Figure 2. Conduit dysfunction in the follow-up period, freedom from conduit reimplantation in the groups
Note: ** according to the conduits assessed during follow-up period; CI – confidence interval; PA – pulmonary artery.*

Таблица 3. Данные отдаленного периода наблюдения
Table 3. Follow-up period

Параметр / Characteristic	Всего / Total, n = 495	Contegra, n = 181	«БиоЛАБ» / BioLAB, n = 82	«АБ-Моно» / AB-mono, n = 65	«Пилон» / Pilon, n = 32	Гомографт / Homograft, n = 135	p
Кондуиты, доступные для анализа в периоде наблюдения / Conduit in follow-up, n (%)	411 (83)	145 (94,0)	66 (89,6)	51 (86,2)	27 (89,5)	122 (90,3)	0,11
Период наблюдения, мес. / Follow-up period, months, Me (IQR)	79,9 [42,6; 110,7]	79,8 [41,4; 113,4]	85,3 [57,7; 114,1]	66,3 [46,2; 95,7]	82 [50; 115,2]	79,5 [37; 108]	
Тромбоз кондуита / Conduit thrombosis, n (%)	6 (1,4)	0	3 (4,5)	2 (3,9)	0	1 (0,8)	0,063
Кальциноз кондуита / Conduit calcification, n (%)	162 (39,4)	50 (34,4)	35 (53,0)	38 (74,5)	11 (40,7)	28 (22,9)	0,08
Эндокардит / Endocarditis, n (%)	14 (3,4)	3 (2,0)	3 (4,5)	3 (5,8)	3 (11,1)	2 (1,6)	0,21
Эндоваскулярные процедуры / Catheter reinterventions, n (%)	12 (2,9)	5 (3,4)	2 (3,0)	2 (3,9)	1 (3,7)	1 (0,8)	0,32
Реоперации / Surgical reoperations, n (%)	41 (9,9)	20 (13,7)	7 (10,6)	5 (9,8)	3 (11,1)	6 (4,9)	0,09
Период реоперации, мес. / period of reintervention, months, Me (IQR)	75 [49; 105]	72 [40; 97]	84 [52; 114]	65 [51; 88]	78,5 [50; 111]	92 [62; 119]	
Отдаленная летальность / Long-term mortality, n (%) *	15 (4,8)	2 (1,7)	3 (4,8)	3 (6,8)	1 (4,8)	6 (9)	0,15

Примечание: ** без учета госпитальной летальности; IQR – межквартильный интервал; Me – медиана.*
Note: ** without hospital mortality; IQR – interquartile range; Me – median.*

лее распространено среди пациентов школьного и более старшего возраста. Многие авторы указывают на тот факт, что меньший диаметр гомографта служит непосредственным фактором риска ранней дисфункции [14]. Некоторые авторы сообщают о том, что частота реопераций у детей первого года жизни значительно выше, чем у лиц старшей группы. Это связано как с различием в скорости кальциевого метаболизма у детей, так и выраженностью реакции иммунного ответа [15]. Криообработка позволила значительно улучшить свойства кондуитов при имплантации, несмотря на это, часть донорских клеток продолжает оставаться в тканях, вызывая тем самым иммунный ответ в организме реципиента. Аллографты провоцируют выработку анти-HLA антигенов, вызывая тем самым механизм пролиферации неоинтимы, в которой накапливаются клетки иммунной воспалительной реакции. Данный механизм является основным в процессе развития дисфункции легочного гомографта у детей [16].

Доступной альтернативой легочным гомографтам являются ксенокондуиты. В нашем исследовании мы анализировали свойства ксеноперикардиальных конудитов с различной технологией изготовления и обработки. До 2009 г. в НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина широко применялись ксеноперикардиальные кондуиты, содержащие свиной корень (АБ-Композит), изготовленные из ксеноперикарда с обработкой глутаральдегидом («БиоЛАБ») или диэпоксидом («Пилон») [10, 11]. Начиная с 2009 г. основным материалом для протезирования пути оттока из ПЖ являются Contegra и легочный гомографт. Мы выявили, что общая свобода от повторного вмешательства по поводу дисфункции графта составила 76% через 4 года и 42% через 6 лет, что соответствует результатам других исследований [1, 6].

В связи с тем что большая часть ксенокондуитов изготовлены из ксеноперикарда, его ранняя дегенерация и последующая дисфункция графта являются основным отрицательным качеством [3, 4]. В зависимости от периода наблюдения различным типам ксеноперикардиальных кондуитов свойственны разные причины развития дисфункции [2, 6, 8]. Большая часть исследований включают когорту пациентов разной возрастной категории, что не позволяет дать четкую сравнительную характеристику ксенокондуитам именно в детской популяции [1, 2, 5, 6, 17, 18]. Результаты многофакторного регрессионного анализа не показали достоверного влияния типа ксенокондуита на частоту реинтервенций. Наиболее частой причиной повторного вмешательства на кондуите был кальциноз кондуита с одинаковой

Таблица 4. Анализ факторов риска повторного оперативного вмешательства на кондуите и реинтервенций по причине кальцификации графта и неоинтимальной пролиферации
Table 4. Risk analysis for repeat surgical procedures and reinterventions due to conduit calcification and neointimal proliferation

Предиктор / Predictor	Однофакторный анализ / Univariate analysis		Многофакторный анализ / Multivariate analysis	
	ОР (95% ДИ) / OR (95% CI)	p	ОР (95% ДИ) / OR (95% CI)	p
Дисфункция ксенокондуита / Conduit dysfunction				
Пол, мужской/женский / Sex, male/female	1,02 (0,66–2,5)	0,45		
Вес на момент операции / Weight at the time of implantation	0,97 (0,96–0,99)	**0,03**	0,98 (0,95–1,01)	0,26
Тип кондуита / Conduit type	0,80 (0,64–0,99)	0,042	0,86 (0,64–1,15)	0,64
Размер кондуита / Conduit size	0,93 (0,87–1,00)	0,073	1,02 (0,90–1,15)	0,74
Анатомическая или экстраанатомическая позиция / Anatomical or extraanatomical position	1,54 (0,75–3,1)	0,23		
Кондуит-ассоциированная летальность / Conduit-related mortality				
Возраст на момент имплантации кондуита / Age at the time of implantation	1,01 (0,99–1,02)	0,075	1,01 (0,99–1,03)	0,16
Первичная/повторная имплантация кондуита / Primary or repeat conduit implantation	0,33 (0,04–2,62)	0,29		
Анатомическая или экстраанатомическая позиция / Anatomical or extraanatomical position	0,54 (0,19–1,54)	0,25		
Тип ксенокондуита / Conduit type	1,27 (0,89–1,79)	0,17	0,22 (0,03–1,31)	0,09
Кальциноз / Calcification	0,043 (0,004–0,43)	**0,008**	0,02 (0,002–0,34)	0,005
Тромбоз кондуита / Conduit thrombosis				
Возраст на момент имплантации кондуита / Age at the time of implantation	0,99 (0,98–1,01)	0,97		
Первичная/повторная имплантация кондуита / Primary or repeat conduit implantation	0,88 (0,10–7,71)	0,91		
Анатомическая или экстраанатомическая позиция / Anatomical or extraanatomical position	1,08 (0,19–5,86)	0,92		
Тип ксенокондуита / Conduit type	1,25 (0,74–2,11)	0,39		
Кальциноз / Calcification	0,14 (0,008–2,42)	0,18		

Примечание: *ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.*
Note: *CI – confidence interval; RR – risk ratio.*

частотой встречаемости между типами материала, что соотносится с ранее опубликованными работами, в которых обструкция кондуитов наблюдалась в 67–89% случаев [4–7]. Мы также продемонстрировали, что стеноз проксимального участка кондуита в большинстве случаев был обусловлен кальцификацией стенок и створок ксенографта, в то время как изолированный дистальный стеноз кондуита был связан с выраженной пролиферацией неоинтимы в этом отделе. В большинстве случаев мы наблюдали диффузную кальцификацию как стенок, так и створок кондуита. Однако вовлечение в патологический процесс разных компонентов кондуита варьировало в зависимости от типа ксенографта. В группе «АБ-Моно» были преимущественно кальцинированы как свиная аортальная стенка, так и створки, в то время как для группы «БиоЛАБ» наиболее типичным был кальциноз створок кондуита. Отличительной особенностью Contegra являются характерная пролиферация неонтимального слоя с последующей кальцификацией стенки и крайне редкий кальциноз створок [19–22].

Ксенокондуиты, содержащие свиной корень, имели высокую частоту кальциноза и дисфункции, несмотря на использование диэпоксида в качестве обработки. В ранних исследованиях мы указывали на аналогичный результат при использовании свиных аортальных клапаносодержащих кондуитов у взрослых пациентов [19]. Высокая скорость кальцификации данного типа кондуита обусловлена структурными особенностями аортальной стенки: большое количество эластиновых волокон и гладкомышечных клеток способствует отложению кальция в тканях [20, 23].

Наиболее поздний срок замены кондуита вследствие кальциноза показан в группе с применением «Пилона». Первая реинтервенция была выполнена через 4 года, в то время как в других группах – через 1,5–2 года. Потенциально перспективной опцией может стать использование дополнительных методов антикальциевой обработки у ксеноперикардиальных кондуитов для снижения кальциноза в педиатрической группе.

В представленном нами исследовании общим осложнением для всех групп был кондуит-ассоциированный эндокардит. В ранее опубликованных работах сообщалось о частоте развития эндокардита кондуита в позиции ПЖ-ЛА от 2,5 до 5,4% случаев [4, 9]. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что кондуиты, изготовленные из бычьей яремной вены, более восприимчивы к инфекционному эндокардиту, чем другие типы ксенокондуитов и гомографты [6, 17]. Однако среди всех выявленных случаев мы не обнаружили разницы между группами по частоте развития кондуит-ассоциированного инфекционного эндокардита.

Ограничения

Данное исследование имеет ограничения, связанные с его ретроспективным дизайном. В исследование включены гетерогенные группы с неодинаковым числом пациентов, разными исходными характеристиками (возраст, вес, диагноз, размеры используемых кондуитов, позиция имплантации) и периодом наблюдения.

Заключение

Протезирование пути оттока из ПЖ у детей сопровождается удовлетворительными непосредственными и отдаленными результатами, однако частота повторных вмешательств высокая и не зависит от типа выбранного кондуита. Несмотря на различную частоту встречаемости кальциноза, который являлся основным предиктором кондуит-ассоциированной летальности, все виды анализируемых кондуитов показали сравнимую частоту дисфункции. Риск развития кондуит-ассоциированного инфекционного эндокардита также не зависел от типа имплантируемого графта.

Конфликт интересов

Ю.Ю. Кулябин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Р. Ничай заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Сойнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Докучаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ю. Журавлева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках проекта № 22-25-20102 (соглашение № 22-25-20102 от 22.03.2022 с Российским научным фондом и соглашение № р-29 от 13.03.2023 с министерством науки и инновационной политики Новосибирской области).

Информация об авторах

Кулябин Юрий Юрьевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник Центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2361-5847

Author Information Form

Kulyabin Yuriy Yu., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department of Congenital Heart Defects, Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2361-5847

Ничай Наталия Романовна, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник Центра новых хирургических технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1763-9535

Nichay Nataliya R., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department of Congenital Heart Defects, Junior Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; Assistant Professor at the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Doctors, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1763-9535

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

Soynov Ilia A., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Cardiac Surgery Department of Congenital Heart Defects, Senior Researcher at the Center for New Surgical Technologies, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3691-2848

Докучаева Анна Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной хирургии и морфологии 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** 0000-0002-3260-6491

Dokuchaeva Anna A., Junior Researcher at the Laboratory of Experimental Surgery and Morphology, 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** 0000-0002-3260-6491

Журавлева Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией биопротезирования Центра новых технологий 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

Zhuravleva Irina Yu., PhD, Professor, Head of the Bioprosthesis Laboratory at the Center for New Technologies, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1935-4170

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, доктор медицинских наук руководитель 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** 0000-0003-4625-4631

Bogachev-Prokophiev Alexander V., PhD, Head of 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** 0000-0003-4625-4631

Вклад авторов в статью

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

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

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

ДАА – интерпретация 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

Author Contribution Statement

KYuYu – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

NNR – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

DAA – data interpretation, 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

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. Homann M., Haehnel J.C., Mendler N., Paek S.U., Holper K., Meisner H., Lange R. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17(6):624-30. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00414-0.

2. Urso S., Rega F., Meuris B., Gewillig M., Eyskens B., Daenen W., Heying R., Meyns B. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40(3):603-9. .doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.081.

3. Lee C., Park C.S., Lee C.H., Kwak J.G., Kim S.J., Shim W.S., Song J.Y., Choi E.Y., Lee S.Y. Durability of bioprosthetic valves in the pulmonary position: long-term follow-up of 181 implants in patients with congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142(2):351-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.12.020.

4. Ong K., Boone R., Gao M., Carere R., Webb J., Kiess M., Grewal J. Right ventricle to pulmonary artery conduit reoperations in patients with tetralogy of fallot or pulmonary atresia associated with ventricular septal defect. Am J Cardiol. 2013;111(11):1638-43. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.337.

5. Dave H., Mueggler O., Comber M., Enodien B., Nikolaou G., Bauersfeld U., Jenni R., Bettex D., Prêtre R. Risk factor analysis of 170 single-institutional contegra implantations in pulmonary position. Ann Thorac Surg. 2011;91(1):195-302. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.058.

6. Mery C.M., Guzmán-Pruneda F.A., De León L.E., Zhang W., Terwelp M.D., Bocchini C.E., Adachi I., Heinle J.S., McKenzie E.D., Fraser C.D.Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(2):432-9, 441.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.069.

7. Alfieris G.M., Swartz M.F., Lehoux J., Bove E.L. Long-term survival and freedom from reoperation after placement of a pulmonary xenograft valved conduit. Ann Thorac Surg. 2016;102(2):602-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.045.

8. Flameng W., Jashari R., De Visscher G., Mesure L., Meuris B. Calcification of allograft and stentless xenograft valves for right ventricular outflow tract reconstruction: an experimental study in adolescent sheep. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(6):1513-21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.082.

9. Soor G.S., Leong S.W., Butany J., Shapero J.L., Williams W.G. Pulmonary site bioprostheses: morphologic findings in 40 cases. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):797-802. doi: 10.1043/1543-2165-133.5.797.

10. Piazza N., Onuma Y., de Jaegere P., Serruys P.W. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions - need for a reappraisal? Ann Thorac Surg. 2009;87(2):357-8; discussion 359-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.054.

11. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A., Del Nido P., Fasules J.W., Graham T.P.Jr, Hijazi Z.M. et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). Circulation. 2008;118(23):2395-451. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190811.

12. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N., Gatzoulis M.A., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P. et al.; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31(23):2915-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehq249.

13. Sarris G.E., Balmer C., Bonou P., Comas J.V., da Cruz E., Di Chiara L., Di Donato R.M., Fragata J., Jokinen T.E., Kirvassilis G., Lytrivi I., Milojevic M., Sharland G., Siepe M., Stein J., Büchel E.V., Vouhé P.R. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. Cardiol Young. 2017;27(3):530-69. DOI: 10.1017/S1047951117000014.

14. Romeo J.L.R., Mokhles M.M., van de Woestijne P., de Jong P., van den Bosch A., van Beynum I.M., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Long-term clinical outcome and echocardiographic function of homografts in the right ventricular outflow tract†. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55:518-26. doi: 10.1093/ejcts/ezy265.

15. Moroi M.K., Bacha E.A., Kalfa D.M. The Ross procedure in children: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg. 2021;10:420-32. doi: 10.21037/acs-2020-rp-23.

16. Huyan Y., Chang Y., Song J. Application of Homograft Valved Conduit in Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2021;8:740871. doi: 10.3389/fcvm.2021.740871.

17. Sandica E., Boethig D., Blanz U., Goerg R., Haas N.A., Laser K.T., Kececioglu D., Bertram H., Sarikouch S., Westhoff-Bleck M., Beerbaum P., Horke A. Bovine jugular veins versus homografts in the pulmonary position: an analysis across two centers and 711 patients-conventional comparisons and time status graphs as a new approach. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64(1):25-35. doi: 10.1055/s-0035-1554962.

18. Holmes A.A., Co S., Human D.G., Leblanc J.G., Campbell A.I. The Contegra conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction. Ann Pediatr Cardiol. 2012;5(1):27-33. doi: 10.4103/0974-2069.93706.

19. Zhuravleva I.Y., Nichay N.R., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Korobeinikov A.A., Polienko Y.F., Shatskaya S.S., Kuznetsova E.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an experimental study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(5):738-44. doi: 10.1093/icvts/ivx445.

20. Schoenhoff F.S., Loup O., Gahl B., Banz Y., Pavlovic M., Pfammatter J.P., Carrel T.P., Kadner A. The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonic porcine graft for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a comparative study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(3):654-61. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.068.

21. Meyns B., Van Garsse L., Boshoff D., Eyskens B., Mertens L., Gewillig M., Fieuws S., Verbeken E., Daenen W. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supravalvular stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(6):834-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.015.

22. Журавлева И. Ю., Ничай Н. Р., Докучаева А. А., Сойнов И. А., Иванцов С. М., Кейль И. М., Омельченко А. Ю., Горбатых Ю. Н., Горбатых А. В. Клинико-морфологический анализ дисфункции кондуита Contegra у пациентов первого года жизни. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(1):56-61. doi:10.21688/1681-3472-2016-1-56-61.

23. Журавлева И.Ю., Карпова Е.В., Кузнецова Е.В., Юношев А.С., Коробейников А.А., Тимченко Т.П., Ничай Н.Р., Сойнов И.А., Горбатых А.В. Клапаносодержащий ксеновенозный кондуит: terra incognita или tabula rasa? Сибирский научный медицинский журнал. 2016;36(2):90-101.

REFERENCES

1. Homann M., Haehnel J.C., Mendler N., Paek S.U., Holper K., Meisner H., Lange R. Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. Eur J Cardiothorac Surg 2000;17(6):624-30. doi: 10.1016/s1010-7940(00)00414-0.

2. Urso S., Rega F., Meuris B., Gewillig M., Eyskens B.,

Daenen W., Heying R., Meyns B. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract is an independent risk factor for graft replacement. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40(3):603-9. .doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.081.

3. Lee C., Park C.S., Lee C.H., Kwak J.G., Kim S.J., Shim W.S., Song J.Y., Choi E.Y., Lee S.Y. Durability of bioprosthetic valves in the pulmonary position: long-term follow-up of 181 implants in patients with congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg 2011;142(2):351-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.12.020.

4. Ong K., Boone R., Gao M., Carere R., Webb J., Kiess M., Grewal J. Right ventricle to pulmonary artery conduit reoperations in patients with tetralogy of fallot or pulmonary atresia associated with ventricular septal defect. Am J Cardiol. 2013;111(11):1638-43. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.337.

5. Dave H., Mueggler O., Comber M., Enodien B., Nikolaou G., Bauersfeld U., Jenni R., Bettex D., Prêtre R. Risk factor analysis of 170 single-institutional contegra implantations in pulmonary position. Ann Thorac Surg. 2011;91(1):195-302. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.058.

6. Mery C.M., Guzmán-Pruneda F.A., De León L.E., Zhang W., Terwelp M.D., Bocchini C.E., Adachi I., Heinle J.S., McKenzie E.D., Fraser C.D.Jr. Risk factors for development of endocarditis and reintervention in patients undergoing right ventricle to pulmonary artery valved conduit placement. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;151(2):432-9, 441.e1-2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.10.069.

7. Alfieris G.M., Swartz M.F., Lehoux J., Bove E.L. Long-term survival and freedom from reoperation after placement of a pulmonary xenograft valved conduit. Ann Thorac Surg. 2016;102(2):602-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.02.045.

8. Flameng W., Jashari R., De Visscher G., Mesure L., Meuris B. Calcification of allograft and stentless xenograft valves for right ventricular outflow tract reconstruction: an experimental study in adolescent sheep. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(6):1513-21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.08.082.

9. Soor G.S., Leong S.W., Butany J., Shapero J.L., Williams W.G. Pulmonary site bioprostheses: morphologic findings in 40 cases. Arch Pathol Lab Med. 2009;133(5):797-802. doi: 10.1043/1543-2165-133.5.797.

10. Piazza N., Onuma Y., de Jaegere P., Serruys P.W. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions - need for a reappraisal? Ann Thorac Surg. 2009;87(2):357-8; discussion 359-60. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.054.

11. Warnes C.A., Williams R.G., Bashore T.M., Child J.S., Connolly H.M., Dearani J.A., Del Nido P., Fasules J.W., Graham T.P.Jr, Hijazi Z.M. et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of adults with congenital heart disease). Circulation. 2008;118(23):2395-451. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190811.

12. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M., de Haan F., Deanfield J.E., Galie N., Gatzoulis M.A., Gohlke-Baerwolf C., Kaemmerer H., Kilner P. et al.; Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). Eur Heart J. 2010;31(23):2915-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehq249.

13. Sarris G.E., Balmer C., Bonou P., Comas J.V., da Cruz E., Di Chiara L., Di Donato R.M., Fragata J., Jokinen T.E., Kirvassilis G., Lytrivi I., Milojevic M., Sharland G., Siepe M., Stein J., Büchel E.V., Vouhé P.R. Clinical guidelines for the management of patients with transposition of the great arteries with intact ventricular septum. Cardiol Young. 2017;27(3):530-69. DOI: 10.1017/S1047951117000014.

14. Romeo J.L.R., Mokhles M.M., van de Woestijne P., de Jong P., van den Bosch A., van Beynum I.M., Takkenberg J.J.M., Bogers A.J.J.C. Long-term clinical outcome and echocardiographic function of homografts in the right ventricular outflow tract†. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;55:518-26. doi: 10.1093/ejcts/ezy265.

15. Moroi M.K., Bacha E.A., Kalfa D.M. The Ross procedure in children: a systematic review. Ann Cardiothorac Surg. 2021;10:420-32. doi: 10.21037/acs-2020-rp-23.

16. Huyan Y., Chang Y., Song J. Application of Homograft Valved Conduit in Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2021;8:740871. doi: 10.3389/fcvm.2021.740871.

17. Sandica E., Boethig D., Blanz U., Goerg R., Haas N.A., Laser K.T., Kececioglu D., Bertram H., Sarikouch S., Westhoff-Bleck M., Beerbaum P., Horke A. Bovine jugular veins versus homografts in the pulmonary position: an analysis across two centers and 711 patients-conventional comparisons and time status graphs as a new approach. Thorac Cardiovasc Surg. 2016;64(1):25-35. doi: 10.1055/s-0035-1554962.

18. Holmes A.A., Co S., Human D.G., Leblanc J.G., Campbell A.I. The Contegra conduit: Late outcomes in right ventricular outflow tract reconstruction. Ann Pediatr Cardiol. 2012;5(1):27-33. doi: 10.4103/0974-2069.93706.

19. Zhuravleva I.Y., Nichay N.R., Kulyabin Y.Y., Timchenko T.P., Korobeinikov A.A., Polienko Y.F., Shatskaya S.S., Kuznetsova E.V., Voitov A.V., Bogachev-Prokophiev A.V., Karaskov A.M. In search of the best xenogeneic material for a paediatric conduit: an experimental study. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(5):738-44. doi: 10.1093/icvts/ivx445.

20. Schoenhoff F.S., Loup O., Gahl B., Banz Y., Pavlovic M., Pfammatter J.P., Carrel T.P., Kadner A. The Contegra bovine jugular vein graft versus the Shelhigh pulmonic porcine graft for reconstruction of the right ventricular outflow tract: a comparative study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(3):654-61. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.068.

21. Meyns B., Van Garsse L., Boshoff D., Eyskens B., Mertens L., Gewillig M., Fieuws S., Verbeken E., Daenen W. The Contegra conduit in the right ventricular outflow tract induces supravalvular stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;128(6):834-40. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.015.

22. Zhuravleva, I., Nichai, N., Dokuchaeva, A., Soinov, I., Ivantsov, S., Keil, I., Omelchenko, A., Gorbatykh, Y., & Gorbatykh, A. (2016). Clinical morphological analysis of Contegra dysfunction in infants. Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya, 20(1), 56–61. doi:10.21688/1681-3472-2016-1-56-61 (In Russian)

23. Zhuravleva I.Yu., Karpova E.V., Kuznetsova E.V., Yunoshev A.S., Korobeynikov A.A., Timchenko T.P., Nichay N.R., Soynov I.A., Gorbatykh A.V. Valve-containing xenovenous conduit: terra incognita или tabula rasa? Siberian Scientific Medical Journal. 2016;36(2):90-101. (In Russian)

Для цитирования: *Кулябин Ю.Ю., Ничай Н.Р., Сойнов И.А., Докучаева А.А., Журавлева И.Ю., Богачев-Прокофьев А.В. Сравнительный анализ кондуитов для протезирования легочной артерии у детей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 25-34. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-25-34*

To cite: *Kulyabin Yu.Yu., Nichay N.R., Soynov I.A., Dokuchaeva A.A., Zhuravleva I.Yu., Bogachev-Prokophiev A.V. Comparative analysis of pulmonary artery conduits in children. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 25-34. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-25-34*

УДК 611.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-35-46

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Р.Н. Комаров, К.Р. Заракушев, Б.М. Тлисов, М.И. Ткачёв, Н.Б. Сейфатова

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

• Проведен ретроспективный анализ больных, перенесших комбинированное вмешательство – коронарное шунтирование и коррекцию порока митрального клапана.

• Выполнена сравнительная оценка коронарного шунтирования на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов с сочетанной клапанной патологией.

Цель	Оценить преимущества реваскуляризации миокарда на работающем сердце у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана.
Материалы и методы	В исследование включены 50 пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана, которым проведены одномоментная реваскуляризации миокарда и коррекция порока митрального клапана. Пациенты разделены на две группы: в 1-й группе коронарное шунтирование проведено на остановленном сердце (n = 26), во 2-й группе реваскуляризация миокарда выполнена на работающем сердце (n = 24).
Результаты	В группе реваскуляризации миокарда на работающем сердце отмечены меньшее время пережатия аорты (85,5 [71,25; 105,25] против 119,0 [99,25; 132,25] мин в группе с применением искусственного кровообращения, p < 0,05), меньшая длительность искусственного кровообращения (136,5 [119,25; 158,50] против 168,5 [142,75; 186,25] мин, p < 0,05) и общая продолжительность операции (292,5 [252,5; 360,0] против 340,0 [287,5; 385,0] мин соответственно, p = 0,15). Кроме того, в этой группе определена меньшая потребность в трансфузии крови и ее компонентов: свежезамороженной плазмы (2 [2; 3] против 3 [3; 3] доз, p < 0,05), эритроцитарной массы (2 [1; 2] против 2 [2; 2] доз соответственно, p = 0,4) , а также наблюдалась тенденция уменьшения койко-дня в стационаре (20,0 [13,50; 26,25] против 23,5 [17,5; 26,0] сут, p < 0,05).
Заключение	Реваскуляризация миокарда на работающем сердце у пациентов с сочетанным поражением митрального клапана является безопасной и воспроизводимой методикой, а также обеспечивает снижение времени пережатия аорты, продолжительности искусственного кровообращения и операции, уменьшает потребность в гемотрансфузии и длительность пребывания в стационаре.

Ключевые слова Коронарное шунтирование • Митральный клапан • Ишемическая болезнь сердца • Реваскуляризация миокарда • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: *27.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *14.09.2024;* ***принята к печати:*** *08.10.2024*

Для корреспонденции: *Казбулат Рафикович Заракушев, kazbulat07@mail.ru; адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991*

Corresponding author: *Kazbulat R. Zarakushev, kazbulat07@mail.ru; address: 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991*

OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT MITRAL VALVE REGURGITATION

R.N. Komarov, K.R. Zarakushev, B.M. Tlisov, M.I. Tkachev, N.B. Seifatova

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 a retrospective analysis of data of patients who underwent combined coronary artery bypass grafting and mitral valve repair/replacement.

• The authors comparatively assessed outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) and on-pump CABG (ONCABG) in patients with combined valvular pathology.

Aim	To evaluate the benefits of off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) in patients with coronary artery disease and concomitant mitral valve (MV) regurgitation.
Methods	The study included 50 patients with coronary artery disease and concomitant MV disease who underwent simultaneous CABG and correction of MV regurgitation. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 26) included patiens with on-pump CABG (ONCABG), group 2 (n = 24) included patiens with OPCABG.
Results	In the OPCABG group there was shorter aortic cross-clamping time (85,5 [71,25; 105,25] vs 119 [99,25; 132,25] min, compared with the ONCABG group, $p < 0,05$), shorter duration of CPB (136,5 [119,25; 158,5] vs 168,5 [142,75; 186,25] min, $p < 0,05$), and overall duration of the operation (292,5 [252,5; 360] vs 340 [287,5; 385] min, respectively, $p = 0,15$). Moreover, in this group there was a lower need for transfusion of blood and its components: freshly frozen plasma (2 [2; 3] vs 3 [3; 3], $p < 0,05$), RBC mass (2 [1; 2] vs 2 [2; 2], respectively, $p = 0,4$), and lower number of bed-days during hospital stay (20 [13,5; 26,25] vs 23,5 [17,5; 26] days, $p < 0,05$).
Conclusion	Off-pump CABG in patients with combined valvular pathology is a safe and reproducible technique that provides shorter aortic cross-clamping time, on-pump time and operation duration. The need for blood transfusion and the length of hospital stay are reduced as well.
Keywords	Coronary artery bypass grafting • Mitral valve • Coronary artery disease • Myocardial revascularization • Cardiopulmonary bypass

Received: *27.08.2024;* ***received in revised form:*** *14.09.2024;* ***accepted:*** *08.10.2024*

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИК – искусственное кровообращение
КШ – коронарное шунтирование
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Введение

Согласно данным Общества торакальных хирургов (Society of Thoracic Surgeons, STS) за 2021 г., комбинированные операции в объеме хирургической коррекции клапана и коронарного шунтирования (КШ) занимают значительное место в современной кардиохирургии [1]. Эти вмешательства важны из-за высокой распространенности сочетанной патологии клапанов сердца и ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у лиц пожилого возраста, что обусловлено прогрессирующими дегенеративными и атеросклеротическими изменениями. С увеличением возраста наблюдается рост числа пациентов с сопутствующим поражением клапанного аппарата и коронарных артерий, что значительно усложняет ведение таких больных и требует точности при выборе тактики лечения.

Частота встречаемости ИБС у пациентов с митральными пороками, такими как митральный стеноз или регургитация, варьирует от 18 до 44% в зависимости от типа поражения клапана и степени нарушения кровотока [2]. Наибольшая распространенность коронарной патологии наблюдается среди пациентов с аортальным стенозом, при

котором уровень поражений коронарных артерий может достигать 57%, и у лиц с митральной регургитацией, при которой этот показатель составляет около 42% [3, 4].

Митральную недостаточность принято делить на два типа: первичную и вторичную. Первичная митральная недостаточность связана с прямыми анатомическими изменениями самого митрального клапана, включая повреждения створок, фиброзного кольца и папиллярных мышц. Причинами таких изменений часто становятся ревматические поражения, инфекционный эндокардит и травмы [5]. В острых случаях первичная митральная недостаточность может развиваться вследствие инфаркта миокарда, сопровождающегося разрывом папиллярных мышц, что требует немедленного хирургического вмешательства из-за высокого риска осложнений [6, 7]. Вторичная митральная недостаточность обусловлена изменениями геометрии левого желудочка вследствие ишемии или ремоделирования миокарда. Эти изменения нарушают нормальное функционирование клапана, приводя к его регургитации [5].

При значительной митральной недостаточности оперативное вмешательство является обязательным и предполагает реконструкцию или протезирование клапана. Однако в случае умеренной ишемической митральной недостаточности возникает вопрос выбора между изолированным коронарным шунтированием, направленным на улучшение коронарного кровотока и, возможно, функции клапана, и проведением комплексной коррекции, которая объединяет КШ и реконструкцию клапана [8, 9]. Данные исследований показывают, что изолированное коронарное шунтирование может быть эффективно при умеренной митральной недостаточности, так как восстановление кровотока способствует улучшению функции миокарда и клапанного аппарата. Однако при выраженной регургитации предпочтительно проведение комбинированной операции, что позволяет не только восстановить кровоснабжение, но и предотвратить прогрессирование недостаточности клапана [10].

Продолжительность искусственного кровообращения (ИК) является важнейшим фактором, влияющим на исход операции. Длительное время ИК (свыше 120 мин) ассоциируется с повышенным риском послеоперационных осложнений, таких как инсульт, почечная недостаточность и когнитивные нарушения [11]. Поэтому одной из ключевых целей при проведении таких операций является минимизация времени нахождения пациента на ИК. Это особенно важно в случае пациентов с высоким риском, поскольку уменьшение времени ИК позволяет сократить вероятность ишемии органов и снизить нагрузку на организм [12].

Применение реваскуляризации миокарда на работающем сердце (off-pump coronary artery bypass grafting, OPCABG) является современным подходом, позволяющим избежать длительного использования ИК и сократить время пережатия аорты. Данный метод особенно актуален для пациентов с сочетанной патологией клапанов и коронарных артерий, поскольку позволяет снизить риск осложнений, связанных с длительным временем на ИК, и уменьшить влияние операции на систему свертывания крови [13]. Данные исследований демонстрируют, что использование OPCABG при проведении сочетанных операций позволяет достичь лучших результатов в послеоперационный период, снижает частоту осложнений и сокращает время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что способствует быстрому восстановлению пациентов [14, 15].

Таким образом, при выборе тактики хирургического вмешательства у лиц с сочетанной патологией митрального клапана и коронарных артерий необходимо учитывать множество факторов, включая степень и тип клапанного порока, наличие сопутствующих заболеваний и риск осложнений, связанных с длительным временем на ИК. Применение методов реваскуляризации на работающем сердце, таких как OPCABG, представляет собой перспективное направление, позволяющее улучшить исходы операций, минимизировать риски и повысить эффективность лечения пациентов с высокими хирургическими рисками и сложными сочетанными патологиями [14, 15].

Цель исследования – оценить ретроспективно результаты лечения пациентов с сочетанным поражением митрального клапана и коронарных артерий в условиях ИК и на работающем сердце.

Материалы и методы

Условия проведения исследования и подбор участников в группы

С 2016 по 2023 г. в отделении кардиохирургии Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были прооперированы 50 пациентов с ИБС и сочетанным поражением митрального клапана. В исследование включены лица с поражением митрального клапана и стенозом коронарных артерий, которым одновременно выполнено КШ и протезирование или пластика митрального клапана. Больные были разделены на две группы: в первой группе операции проведены с использованием ИК и кардиоплегии (n = 26), во второй группе этап реваскуляризации коронарных артерий выполнен на работающем сердце (n = 24).

В обеих группах преобладали мужчины (84,6 и 87,5% соответственно). Средний возраст пациентов составил 68,5 [63,75; 72,00] и 68 [59,50; 71,75] лет соответственно.

В исследование не были включены лица с острым коронарным синдромом, пороками других клапанов, расслоением аорты, аневризмами корня и восходящего отдела аорты, дуги аорты, раннее перенесшие операции на «открытом» сердце, с хронической болезнью почек, требующей диализа, с циррозом печени и хронической обструктивной болезнью легких, осложненной тяжелой дыхательной недостаточностью.

Точки исследования

Первичные точки исследования: оценка результатов коронарного шунтирования и хирургической коррекции клапанного порока сердца при различных методах – с использованием искусственного кровообращения и при выполнении этапа КШ на работающем сердце. Основные показатели включали длительность миокардиальной ишемии, продолжительность искусственного кровообращения и общей операции, а также потребность в переливании крови и ее компонентов.

Вторичные точки исследования: изучение влияния времени на ИК и продолжительности пережатия аорты на частоту периоперационных осложнений и ранние послеоперационные результаты у пациентов с ИБС и клапанным пороком. Основные показатели включали длительность искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и стационаре, результаты эхокардиографии, а также частоту и типы послеоперационных осложнений.

Оценка клинической картины

Для оценки клинической картины использованы функциональная классификация стенокардии Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) и Нью-Йоркская классификация функционального состояния больных хронической сердечной недостаточностью (NYHA).

Оценка сопутствующих заболеваний

При анализе сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (19,2% в группе 1 и 20,8% в группе 2, p = 0,88) и ожирение (23,1 и 29,2% соответственно, p = 0,62), статистической значимой разницы между группами не выявлено. Артериальная гипертензия диагностирована у большинства больных обеих групп (80,8 и 75,0% соответственно, p = 0,62). Во второй группе отмечена более высокая распространенность хронической обструктивной болезни легких – 29,2% случаев против 19,2% в первой (p = 0,41), атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей – 25,0 против 11,5% случаев соответственно (p = 0,21). В 1-й группе чаще определено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий – 30,8% случаев против 12,5% случаев во второй (p = 0,19).

Оценка рисков кардиохирургических операций

Средний балл по шкале EuroSCORE II был схожим в обеих группах: 2,5 [1,6; 4,2] % в первой группе против 3,2 [2,20; 3,88] % во второй (p = 0,16). Клиническая характеристика исследованных больных представлена в табл. 1.

Результаты обследований

Все больные проходили стандартные предоперационные инструментальные обследования, такие как коронароангиография, трансторакальная и/или чреспищеводная эхокардиография, ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей, брахиоцефальных артерий, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, оценка функции внешнего дыхания.

В большинстве случаев по данным эхокардиографии диагностирована недостаточность митрального клапана 2,5–3-й степени (92,3 и 100% в группах 1 и 2 соответственно, p = 0,49). Сравнение параметров эхокардиографии не показало статистической достоверной разницы между группами. По данным коронароангиографии группы также были сопоставимы (табл. 2).

Доступ к сердцу осуществлен через полную срединную стернотомию, далее выделена внутренняя грудная артерия (при отсутствии атеросклеротического поражения). При поражении нескольких артериальных бассейнов одномоментно с внутренней грудной артерией был выделен аутовенозный кондуит с одной и/или двух нижних конечностей.

Во второй группе выполнено коронарное шунтирование на работающем сердце. Для позиционирования сердца и стабилизации тканей использованы вакуумные системы Starfish и Octopus (Medtronic, США). При наложении дистального анастомоза применен интракоронарный шунт. При нестабильной гемодинамике подключен аппарат ИК по схеме «аорта – верхняя полая и нижняя полая вена».

Далее выполнена селективная или неселективная антеградная кардиоплегия. В зависимости от порока клапана проведена пластика или протезирование митрального клапана с сохранением подклапанных структур.

В 1-й группе после подключения ИК и кардиоплегии были сформированы дистальные аутовенозные анастомозы, затем создан маммарокоронарный анастомоз с последующим формированием проксимальных аутовенозных анастомозов с аортой на пристеночно отжатой аорте. После того как проксимальные анастомозы сформированы, снимали зажим с аорты и снижали производительность ИК до полного восстановления сердечной деятельности.

Статистический анализ

Анализ статистических данных выполнен с

использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM Corp., США) и R: A Language and Environment for Statistical Computing (The R Foundation, Австрия). Проверка нормальности распределения выборок проведена с использованием критерия Шапиро – Уилка. Данные описаны в виде медианы и межквартильного размаха, включающего 25-й и 75-й процентиль (Me [Q25; Q75]). Для сравнения двух независимых выборок применен критерий Манна – Уитни. Оценку категориальных переменных проводили с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера с построением четырехпольных таблиц. Для описания качественных переменных указаны абсолютные частоты и процентные доли. Для подбора пар по методу Propensity Score Matching (PSM) в R использован метод «ближайшего соседа». В качестве критериев подбора учитывались этиология сердечных заболеваний, основной тип порока, возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний. Каждый случай в основной группе был сопоставлен с «ближайшим соседом» с максимально близким значением индекса соответствия, укладывающимся в рамки заданного интервала. Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализированы интра- и послеоперационные показатели: общая длительность операции, время пережатия аорты и ИК, индекс реваскуляризации миокарда, объем кровопотери, использование компонентов крови, средний койко-день в ОРИТ и стационаре, ранние послеоперационные осложнения.

В группе 2 отмечена меньшая длительность операции (340,0 [287,5; 385,0] и 292,5 [252,5; 360,0] мин, $p = 0,15$), ИК (168,5 [142,75; 186,25] и 136,5 [119,25; 158,50] мин, $p < 0,05$, рис. 1) и пережатия аорты (119,0 [99,25; 132,25] и 85,5 [71,25; 105,25] мин, $p < 0,05$, рис. 2). Интраоперационные данные представлены в табл. 3.

Использование компонентов крови, свежезамороженной плазмы (3 [3; 3] и 2 [2; 3], $p < 0,05$) и эритроцитарной массы (2 [2; 2] и 2 [1; 2]), $p = 0,4$) было значимо ниже в группе 2. Время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (2 [1; 3]

Таблица 1. Клиническая характеристика больных исследованных групп
Table 1. Clinical characteristics of patients

Параметр / Parameter	1-я группа / 1st group, n = 26	2-я группа / 2nd group, n = 24	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	68,5 [63,75; 72,00]	68 [59,5; 71,75]	0,54
Мужчины / Male, n (%)	22 (84,6)	21 (87,5)	0,76
Женщины / Female, n (%)	4 (15,4)	3 (12,5)	–
Функциональный класс стенокардии по CSS / Angina pectoris according to CSS, n (%)			
II	5 (19,2)	3 (12,5)	0,7
III	20 (76,9)	21 (87,5)	0,32
IV	1 (3,8)	0	1
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA / NYHA Classification, n (%)			
II	5 (19,2)	6 (25)	0,88
III	21 (80,7)	17 (70,8)	0,62
IV	0	1 (4,2)	0,48
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	21 (80,8)	18 (75,0)	0,62
НРС / Arrhythmia, n (%)	10 (38,4)	11 (45,8)	0,59
СФК, мл/мин/1,73м^2 / GFR mL/min/1.73m^2, Me [Q25; Q75]	68,3 [62,2; 79,7]	73,25 [56,1; 88,75]	0,72
СКФ < 50, мл/мин / GFR < 50, mL/min	4 (15,4)	4 (16,7)	1
ХОБЛ / COPD, n (%)	5 (19,2)	7 (29,2)	0,41
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	5 (19,2)	5 (20,8)	0,88
ИМТ, кг/м^2 / BMI, kg/m^2, Me [Q25; Q75]	27,2 [24,95; 29,30]	28,5 [27,28; 29,30]	0,84
Ожирение / Obesity, n (%)	6 (23,1)	7 (29,2)	0,62
ОНМК/ТИА в анамнезе / Stroke/TIA in history, n (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	1
Показатель по шкале EuroSCORE II, баллы / EuroSCORE II scores, Me [Q25; Q75]	3,2 [2,20; 3,88]	2,5 [1,6; 4,2]	0,16

Примечание: *ИМТ – индекс массы тела; НСР – нарушение ритма сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.*
Note: *BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; GFR – glomerular filtration rate; NYHA – New-York Heart Association; TIA – transient ischemic attack.*

Таблица 2. Данные инструментальных методов исследований
Table 2. Data from instrumental studies

Параметр / Parameter	1-я группа / 1st group, n = 26	2-я группа / 2nd group, n = 24	p
ПИКС / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	10 (38,4)	7 (29,1)	0,48
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [Q25; Q75]	50 [45,7; 55,5]	55 [48; 60]	0,38
КДО/ПТТ, мл/м² / LV EDV/BSA, mL/m², Me [Q25; Q75]	63 [58,25; 74,25]	65 [58; 74]	0,65
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, Me [Q25; Q75]	5,2 [4,7; 5,5]	5,25 [5; 5,5]	0,76
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, Me [Q25; Q75]	128,5 [113,0; 151,2]	131 [117; 152]	0,94
КРС ЛЖ, см / LV ESD, cm, Me [Q25; Q75]	3,9 [3,35; 4,10]	3,85 [3,3; 4,1]	0,98
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, cm, Me [Q25; Q75]	65 [45,70; 75,25]	62 [48,25; 70,75]	0,83
УО, мл / SV, mL, Me [Q25; Q75]	67 [47,00; 74,25]	68 [58,5; 88,5]	0,18
Левое предсердие, мл / Left atrium, mL, Me [Q25; Q75]	83 [75,5; 93,5]	99,5 [73,5; 128,0]	0,01
ТМЖП, см / IVST, cm, Me [Q25; Q75]	1,3 [1,20; 1,32]	1,3 [1,2; 1,3]	1
ТЗСЛЖ, см / LVPWTH, cm, Me [Q25; Q75]	0,9 [0,7; 1,0]	0,9 [0,72; 1,07]	0,97
ММЛЖ, г/м² / LVMI, g/m², Me [Q25; Q75]	207 [186,0; 230,5]	227,5 [182,0; 253,5]	0,17
Индекс ММЛЖ, г/м² / LVMI index, g/m², Me [Q25; Q75]	102,5 [90,7; 113,7]	111,5 [89,7; 138,0]	0,32
Фиброзное кольцо МК, см / MV annulus diameter, cm, Me [Q25; Q75]	3,6 [3,50; 3,77]	3,8 [3,6; 4,1]	0,17
Vena contracta, см / cm, Me [Q25; Q75]	0,7 [0,6; 0,7]	0,65 [0,6; 0,7]	1
Pisa, см / cm, Me [Q25; Q75]	1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,15; 1,20]	0,52
ERO, см² / cm², Me [Q25; Q75]	0,36 [0,33; 0,38]	0,37 [0,33; 0,40]	0,53
МН / MR, Me [Q25; Q75]	3 [2,5; 3,0]	3 [3; 3]	0,22
Площадь МК, см / The area of the MV, cm, Me [Q25; Q75]	0,91 [0,87; 0,95]	–	–
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean pressure gradient, mmHg, Me [Q25; Q75]	2,0 [1,67; 2,40]	2,0 [1,75; 2,10]	0,570
VMAX, см/с / cm/s, Me [Q25; Q75]	572 [508,5; 607,5]	576,5 [512,5; 607,5]	0,89
ТН / TR, Me [Q25; Q75]	1 [1,0; 1,5]	1 [1,25; 1,50]	0,92
СДЛА, мм рт. ст. / SPAP, mmhg, Me [Q25; Q75]	38,5 [32,7; 41,5]	38,5 [30,5; 41,5]	0,94
Отрыв хорд МК / MV chordal detachment, n (%)	10 (38,5)	13 (54,1)	0,26
Болезнь Барлоу / Barlow's disease, n (%)	1 (3,8)	1 (4,1)	1
Ревматический порок / Rheumatic disease, n (%)	2 (7,7)	0	0,49
Пролапс МК / MV prolapse, n (%)	20 (76,9)	21 (87,5)	0,33
МН / MR 2,5–3, n (%)	24 (92,3)	24 (100)	0,16
ИМР / IMR, n (%)	8 (30,7)	4 (16,7)	0,24
Тяжелый митральный стеноз / Severe mitral stenosis, n (%)	2 (7,7)	0	0,49
ППТ, м² / BSA, m², Me [Q25; Q75]	2,02 [1,90; 2,07]	1,9 [1,8; 2,1]	0,52
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis, n (%)	8 (30,8)	5 (20,8)	0,42
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, n (%)	8 (30,8)	3 (12,5)	0,11
Атеросклероз артерий нижних конечностей / Atherosclerosis of lower limb arteries, n (%)	3 (11,5)	6 (25)	0,21
Поражение коронарных артерий / Coronary artery disease:			
однососудистое / single -vessel	7 (26,9)	6 (25)	0,87
двухсосудистое / two-vessel	8 (30,8)	8 (33,3)	0,84
многососудистое (три и более бассейна) / multivessel (three or more pools)	11 (42,3)	10 (41,7)	0,96

Примечание: *ИМР – ишемическая митральная регургитация; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; МК – митральный клапан; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МН – митральная недостаточность; ППТ – площадь поверхности тела; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТН – трикуспидальная недостаточность; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; Ero – эффективная площадь отверстия регургитации; PISA – метод оценки тяжести регургитации (недостаточности клапана сердца) на основе площади проксимальной части потока регургитации (Proximal Isovelocity Surface Area); Vmax – максимальная скорость потока; Vena contracta – наиболее узкая часть струи регургитации.*
Note: *BSA – body surface area; EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ERO – the effective area of the regurgitation hole; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; IMR – ischemic mitral regurgitation; IVST – interventricular septum thickness; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricular myocardial mass; LVPWth – left ventricular posterior wall thickness; MR – mitral regurgitation; MV – mitral valve; PISA –proximal isovelocity surface area, a method for assessing the severity of regurgitation (heart valve insufficiency) based on the area of the proximal part of the regurgitation flow; Vmax – maximum flow rate; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; SV – stroke volume; TR – tricuspid regurgitation; Vena contracta – the narrowest part of the regurgitation jet.*

и 1 [1; 2] сут, p = 0,97) статистически значимо в группах не различалось (рис. 3). Объем кровопотери в раннем послеоперационном периоде (325 [297,5; 407,5] и 315 [280,0; 370,0] мл, p = 0,76), длительность искусственной вентиляции легких (13 [11,00; 13,25] и 12 [10; 14] мин, p = 0,79) также были ниже во второй группе.

В послеоперационном периоде дискуляторная энцефалопатия наблюдалась у 7,7% больных в группе 1 и у 8,3% в группе 2 (p = 0,93). Зарегистрированные нарушения ритма: пароксизм фибрилляции предсердий – 23,1 и 20,8% случаев, нарушение атриовентрикулярной проводимости (требующее установки постоянного электрокардиостимулятора) – 3,8 и 4,2% случаев соответственно. Раневые осложнения зарегистрированы у 3,8% пациентов в группе 1 и у 4,2% в группе 2. Гидроторакс, потребовавший пункции или дренирования плевральной полости, определен в 26,9% случаев в группе 1 и в 4,2% в группе 2 (p < 0,05). Послеоперационное кровотечение, потребовавшее рестернотомии, выявлено в 7,7% случаев в группе 1, в группе 2 рестернотомий не установлено (рис. 4).

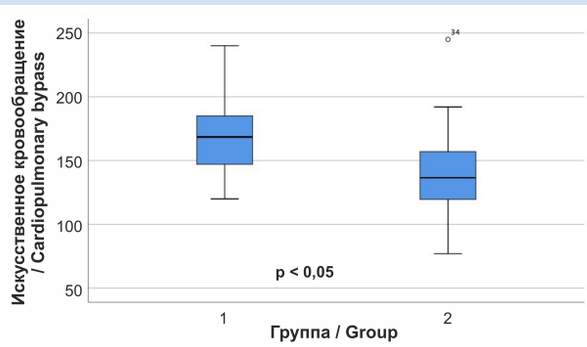


Рисунок 1. Длительность ИК, мин
Figure 1. Cardiopulmonary bypass time, min

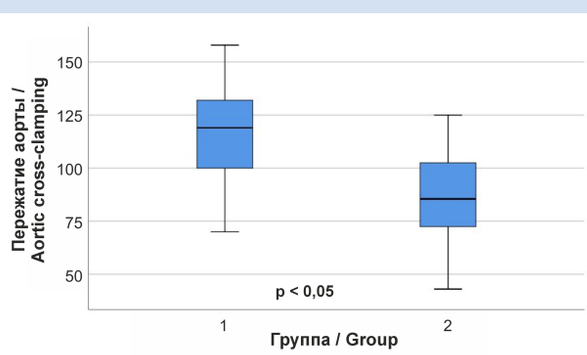


Рисунок 2. Время пережатия аорты, мин
Figure 2. Aortic cross-clamping time, min

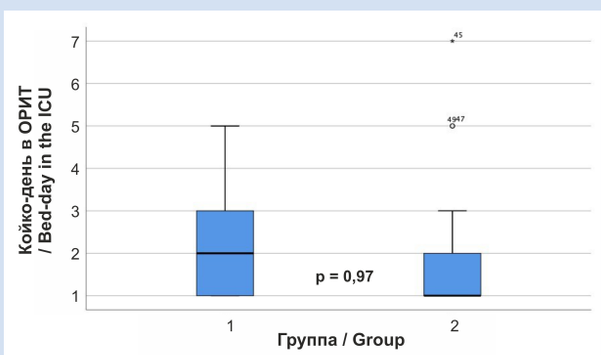


Рисунок 3. Койко-дней в ОРИТ, сут
Figure 3. ICU bed-days

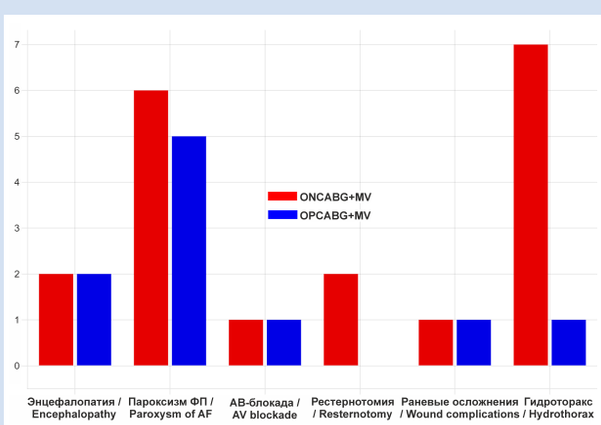


Рисунок 4. Послеоперационные осложнения
Figure 4. Postoperative complications

Таблица 3. Интраоперационные данные
Table 3. Intraoperative data

Параметр / Parameter	1-я группа / 1st group, n = 26	2-я группа / 2nd group, n = 24	p
Использование внутренней грудной артерии / Use of the internal thoracic artery, n (%)	16 (61,5)	18 (75,0)	0,3
Индекс реваскуляризации / Revascularization index, Me [Q25; Q75]	2 [1; 3]	2 [1,25; 3,00]	1
Механический протез / Mechanical prosthesis, n (%)	9 (34,6)	8 (33,3)	0,92
Биологический протез / Biological prosthesis, n (%)	9 (34,9)	10 (41,7)	0,6
Пластика МК / MV repair, n (%)	8 (30,8)	6 (25,0)	0,65
Время пережатия аорты, мин / Clamping time, min, Me [Q25; Q75]	119 [99,25; 132,25]	85,5 [71,25; 105,25]	0,002
Продолжительность ИК, мин / CPB time, min, Me [Q25; Q75]	168,5 [142,75; 186,25]	136,5 [119,25; 158,50]	0,005
Длительность операции, мин / Operation duration, min, Me [Q25; Q75]	340 [287,5; 385,0]	292,5 [252,5; 360,0]	0,15

Примечание: *ИК – искусственное кровообращение; МК – митральный клапан.*
Note: *CPB – cardiopulmonary bypass; MV – mitral valve.*

Общая длительность пребывания в стационаре (23,5 [17,5; 26,0] и 20,0 [13,50; 26,25] сут) и средний койко-день после операции (18,5 [14,00; 21,00] и 14,0 [10,25; 16,75] сут) были ниже в группе 2, однако данная разница не была статистически значимой (рис. 5). Послеоперационные данные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Послеоперационные данные
Table 4. Postoperative data

Параметр / Parameter	1-я группа / 1st group, n = 26	2-я группа / 2nd group, n = 24	p
Использование СЗП, дозы / FFP, doses, Me [Q25; Q75]	3 [3; 3]	2 [2; 3]	0,02
Использование эритроцитарной взвеси, дозы / Whole blood, doses, Me [Q25; Q75]	2 [2; 2]	2 [1; 2]	0,4
Объем кровопотери за первые сутки, мл / Volume of blood loss during the first day, mL, Me [Q25; Q75]	325 [297,5; 407,5]	315 [280; 370]	0,76
Длительность ИВЛ, ч / Duration of mechanical ventilation, h, Me [Q25; Q75]	13 [11,00; 13,25]	12 [10; 14]	0,79
Длительность пребывания в ОРИТ, сут / Duration of ICU stay, day, Me [Q25; Q75]	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,97
ФВ ЛЖ / LVEF, %, Me [Q25; Q75]	52 [50; 55]	52 [48,5; 60,0]	0,4
КДР ЛЖ, см / LV EDD, cm, Me [Q25; Q75]	4,7 [4,40; 4,95]	4,6 [4,50; 4,95]	0,91
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL, Me [Q25; Q75]	97 [84; 110]	102 [96,25; 118,00]	0,43
КРС ЛЖ, см / LV ESD, cm, Me [Q25; Q75]	3,4 [3,20; 3,62]	3,4 [3,1; 3,7]	0,9
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, cm, Me [Q25; Q75]	48 [40,75; 56,50]	49 [38,5; 59,0]	0,94
УО, мл / SV, ml, Me [Q25; Q75]	42 [40; 60]	54,5 [46,0; 61,7]	0,91
Левое предсердие, мл / Left atrium, mL, Me [Q25; Q75]	71 [55; 110]	83 [76,0; 91,5]	0,05
ТМЖП, см / IVST, cm, Me [Q25; Q75]	1,3 [1,30; 1,37]	1,1 [1,1; 1,3]	1
ТЗСЛЖ, см / LVPWth, cm, Me [Q25; Q75]	0,9 [0,75; 0,97]	0,7 [0,62; 0,77]	0,3
ММЛЖ, г/м^2 / LVMI, g/m^2, Me [Q25; Q75]	170,5 [154,00; 185,25]	187 [153,0; 218,5]	0,1
Индекс ММЛЖ, г/м^2 / LVMI index, g/m^2, Me [Q25; Q75]	86,5 [75,75; 93,25]	91,5 [76,50; 109,75]	0,32
Фиброзное кольцо МК, см / MV annulus diameter, cm, Me [Q25; Q75]	3,6 [3,50; 3,72]	3,6 [3,8; 4,1]	0,02
Vena contracta, см, Me [Q25; Q75]	0,35 [0,3; 0,4]	0,35 [0,3; 0,4]	1
Средний градиент, мм рт. ст. / Mean pressure gradient, mmHg, Me [Q25; Q75]	3 [2,0; 4,5]	3,5 [2,75; 3,50]	0,89
Трикуспидальная недостаточность / Tricuspid regurgitation, Me [Q25; Q75]	1 [1; 2]	1,5 [1; 2]	1
СДЛА, мм рт. ст. / SPAP, mmhg, Me [Q25; Q75]	36,5 [31,5; 42,0]	34,5 [28,0; 40,0]	0,94
Дискуляторная энцефалопатия / Disculatory encephalopathy, n (%)	2 (7,7)	2 (8,3)	1
Пароксизмы ФП в п/о периоде Paroxysms of atrial fibrillation in the p/o period, n (%)	6 (23,1)	5 (20,8)	0,84
Нарушение атриовентрикулярной проводимости / Atrioventricular conduction disorder, n (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	1
Кровотечение, потребовавшее рестернотомии / Bleeding requiring resternotomy, n (%)	2 (7,7)	0	0,49
Раневые осложнения / Wound complications, n (%)	1 (3,8)	1 (4,2)	1
Гидроторакс, потребовавший пункции или дренирования плевральной полости / Hydrothorax, which required puncture or drainage of the pleural cavity, n (%)	7 (26,9)	1 (4,2)	0,02
Средний койко-день, сут / Average number of bed-days, Me [Q25; Q75]	23,5 [17,5; 26,0]	20 [13,50; 26,25]	0,03
Койко-дней после операции, сут / Bed-days after surgery, Me [Q25; Q75]	18,5 [14; 21]	14 [10,25; 16,75]	0,07
Exitus letalis, n (%)	0	1 (4,2)	0,48

Примечание: *ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; МК – митральный клапан; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СЗП – свежезамороженная плазма; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФП – фибрилляция предсердий.*
Note: *EDD – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ESD – end-systolic dimension; ESV – end-systolic volume; FFP – fresh frozen plasma; ICU – intensive care unit; IVST – interventricular septum thickness; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricular myocardial mass; LVPWth – left ventricular posterior wall thickness; MV – mitral valve; SPAP – systolic pulmonary artery pressure; SV – stroke volume.*

Обсуждение

Использование ИК с пережатием аорты является ключевым подходом при кардиохирургических вмешательствах, так как обеспечивает условия для проведения операций как на клапанах, так и на коронарных артериях. Этот метод позволяет временно поддерживать кровообращение и создавать стабильные условия для хирурга. Однако увеличение времени на ИК ассоциируется с высоким риском осложнений. Системное воспаление, вызываемое ИК, активирует иммунный ответ, что может привести к развитию острой почечной недостаточности, когнитивных нарушений, тромбоцитопении и инфекционных осложнений. Это связано с активацией системного воспалительного ответа (SIRS) и длительным воздействием ишемии на жизненно важные органы, в особенности на почки и мозг [17]. Процесс ИК также приводит к изменению микроциркуляции, что вызывает гипоксические повреждения тканей и органов, особенно у пациентов с ослабленной функцией почек и печени.

Время пережатия аорты является важным фактором, который оказывает значительное влияние на исход операции. Результаты исследований показали, что продолжительное время пережатия аорты ухудшает прогноз, увеличивая частоту смертности и заболеваемости, особенно у пациентов с высоким хирургическим риском. Так, N. Al-Sarraf и коллеги доказали, что увеличение времени пережатия аорты тесно связано с ухудшением общего состояния больного в послеоперационном периоде, а также с развитием системных и местных осложнений [14]. Временное ограничение кровоснабжения миокарда (в результате пережатия аорты) может способствовать прогрессированию ишемических повреждений, что в свою очередь усложняет восстановление пациента и требует более длительного периода реабилитации.

Методика реваскуляризации на работающем сердце (OPCABG) представляет альтернативу традиционным методам, поскольку позволяет избежать использования ИК и сократить время пережатия аорты. Это особенно актуально для пациентов с высокой вероятностью осложнений – лиц с сочетанной патологией митрального клапана и коронарных артерий. Данные исследований подтверждают, что применение OPCABG снижает риск развития осложнений, что особенно важно для пациентов с уже имеющимися хроническими заболеваниями. Например, S.G. Raja и соавт. показали, что у пациентов, прошедших OPCABG, наблюдается уменьшение продолжительности пребывания в ОРИТ и в стационаре по сравнению с больными, которым проводили операции с использованием ИК [13]. Такие результаты объясняются тем, что метод OPCABG снижает потребность в значительном хирургическом вмешательстве, что позволяет организму более эффективно адаптироваться к последствиям операции.

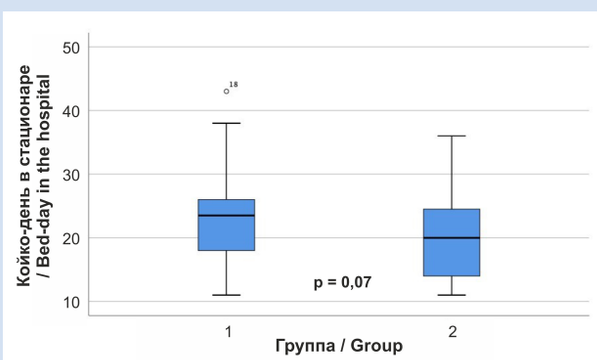


Рисунок 5. Койко-дней в стационаре, сут
Figure 5. In-hospital bed-days

Однако A. Zavolozhin и соавт. указали на то, что в некоторых случаях существенных различий в клинических результатах при сравнении методик OPCABG и ИК не наблюдалось. Авторы подчеркнули, что отсутствие значимых различий может быть связано с индивидуальными особенностями пациентов, а также со спецификой проведенных вмешательств [15]. Это обусловливает необходимость дальнейших исследований для более точного определения групп пациентов, которые максимально выиграют от методики OPCABG.

Важно отметить, что сокращение времени на ИК и пережатия аорты также оказывает значительное влияние на показатели гемостаза. В группе пациентов, перенесших операцию по методу OPCABG, не было зарегистрировано случаев гипокоагуляционного кровотечения. Это объясняется тем, что отсутствие длительного использования ИК минимизирует негативное воздействие на коагуляционные механизмы, что подтверждается исследованиями T.J. Demal и коллег. Авторами показано, что длительное использование ИК приводит к активации фибринолиза и снижению уровня тромбоцитов, что повышает риск коагулопатий [16].

Также стоит отметить, что метод OPCABG особенно подходит пациентам с высоким хирургическим риском, например лицам с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность. В исследовании R. Nadeem и коллег показано, что пациенты с коморбидными состояниями лучше переносят операции на работающем сердце. Это связано с минимизацией времени ИК, что снижает нагрузку на организм и уменьшает вероятность развития тяжелых системных осложнений [17]. Пациенты с сахарным диабетом и почечной недостаточностью особенно чувствительны к системному воспалению и ишемии органов, поэтому OPCABG позволяет добиться лучших результатов и избежать таких тяжелых последствий, как острое повреждение почек и легочные осложнения.

Заключение

Реваскуляризация миокарда на работающем сердце при сочетанной патологии клапанов демонстрирует ряд преимуществ в отношении послеоперационных осложнений в сравнении с традиционным методом. Данная методика является воспроизводимой и может успешно применяться в клинической практике.

Конфликт интересов

Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Р. Заракушев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.М. Тлисов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачёв заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Б. Сейфатова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

Заракушев Казбулат Рафикович, аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9831-5868

Тлисов Борис Магометович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии Университетской клинической больницы №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** 0000-0003-4094-8771

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

Сейфатова Насиба Баходировна, студентка 5-го курса лечебного факультета 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** 0009-0003-5588-4923

Author Information Form

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

Zarakushev Kazbulat R., Postgraduate Student, Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9831-5868

Tlisov Boris M., PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery, University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4094-8771

Tkachev Maksim I., PhD, Assistant at the Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2252-7773

Seifatova Nasiba B., 5th year Student, Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-5588-4923

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim K. M., Arghami A., Habib R., Daneshmand M. A., Parsons N., Elhalabi Z., Krohn C., Thourani V., Bowdish M. E. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. Ann Thorac Surg. 2023;115(3):566-574. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.12.033.

2. Emren Z.Y., Emren S.V., Kılıçaslan B., Solmaz H., Susam İ., Sayın .A, Abud B., Aydın M., Bayturan Ö. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. J Cardiothorac Surg. 2014;9:153. doi: 10.1186/s13019-014-0153-1.

3. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. Heart. 2000;84(3):347-52. doi: 10.1136/heart.84.3.347.

4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

5. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A. et al. , Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.

6. Nanjappa M.C., Ananthakrishna R., Hemanna Setty S.K., Bhat P., Shankarappa R.K., Panneerselvam A., Kamalapurkar G., Bhat S.P., Rao V.R. Acute severe mitral regurgitation following balloon mitral valvotomy: echocardiographic features, operative findings, and outcome in 50 surgical cases. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;81(4):603-8. doi: 10.1002/ccd.24417.

7. Castleberry A.W., Williams J.B., Daneshmand M.A., Honeycutt E., Shaw L.K., Samad Z., Lopes R.D., Alexander J.H., Mathew J.P., Velazquez E.J., Milano C.A., Smith P.K. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: a 20-year experience. Circulation. 2014 Jun 17;129(24):2547-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005223.

8. Chan K.M., Punjabi P.P., Flather M., Wage R., Symmonds K., Roussin I., Rahman-Haley S., Pennell D.J., Kilner P.J., Dreyfus G.D., Pepper J.R.; RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. Circulation. 2012;126(21):2502-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818.

9. Michler R.E., Smith P.K., Parides M.K., Ailawadi G., Thourani V., Moskowitz A.J., Acker M.A., Hung J.W., Chang H.L., Perrault L.P., Gillinov A.M., Argenziano M., Bagiella E., Overbey J.R., Moquete E.G., Gupta L.N., Miller M.A., Taddei-Peters W.C., Jeffries N., Weisel R.D., Rose E.A., Gammie J.S., DeRose J.J.Jr., Puskas J.D., Dagenais F., Burks S.G., El-Hamamsy I., Milano C.A., Atluri P., Voisine P., O'Gara P.T., Gelijns A.C.; CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2016;374(20):1932-41. doi: 10.1056/NEJMoa1602003.

10. Salmasi M.Y., Harky A., Chowdhury M.F., Abdelnour A., Benjafield A., Suker F., Hubbard S., Vohra H.A. Should the mitral valve be repaired for moderate ischemic mitral regurgitation at the time of revascularization surgery? J Card Surg. 2018;33(7):374-384. doi: 10.1111/jocs.13722.

11. Белов Ю.В., Катков А.И., Винокуров И.А. , Стоногин А.В., Комаров Р.Н. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце. Хирургия. 2015;(5):4-13. doi: 10.17116/hirurgia201554-13.

12. Al-Ruzzeh S., Nakamura K., Athanasiou T., Modine T., George S., Yacoub M., Ilsley C., Amrani M. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(1):50-5. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00654-1.

13. Raja S.G., Husain M., Salhiyyah K., Navaratnarajah M., Chudasama D., Walker C.P., Amin F., Amrani M. Concomitant off-pump coronary artery bypass grafting results in improved in-hospital outcomes for patients with ischemic mitral regurgitation undergoing surgery. Heart Surg Forum. 2013;16(1):E15-20. doi: 10.1532/HSF98.20121039.

14. Al-Sarraf N., Thalib L., Hughes A., Houlihan M., Tolan M., Young V., McGovern E. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. Int J Surg. 2011;9(1):104-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.10.007.

15. Zavolozhin A., Shonbin A., Bystrov D., Enginoev S. Mitral valve surgery combined with on-pump versus off-pump myocardial revascularization: A prospective randomized analysis with midterm follow-up. J Card Surg. 2020;35(10):2649-2656. doi: 10.1111/jocs.14861.

16. Demal T.J., Fehr S., Mariscalco G., Reiter B., Bibiza E., Reichenspurner H., Gatti G., Onorati F., Faggian G., Salsano A. et al. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk of Bleeding. Heart Lung Circ. 2022;31(2):263-271. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.519.

17. Nadeem R., Agarwal S., Jawed S., Yasser A., Altahmody K. Impact of Cardiopulmonary Bypass Time on Postoperative Duration of Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgeries: A Systemic Review and Regression of Metadata. Cureus. 2019;11(11):e6088. doi: 10.7759/cureus.6088.

REFERENCES

1. Kim K. M., Arghami A., Habib R., Daneshmand M. A., Parsons N., Elhalabi Z., Krohn C., Thourani V., Bowdish M. E. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: 2022 Update on Outcomes and Research. Ann Thorac Surg. 2023;115(3):566-574. doi: 10.1016/j.athoracsur.2022.12.033.

2. Emren Z.Y., Emren S.V., Kılıçaslan B., Solmaz H., Susam İ., Sayın .A, Abud B., Aydın M., Bayturan Ö. Evaluation of the prevalence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. J Cardiothorac Surg. 2014;9:153. doi: 10.1186/s13019-014-0153-1.

3. Iung B. Interface between valve disease and ischaemic heart disease. Heart. 2000;84(3):347-52. doi: 10.1136/heart.84.3.347.

4. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N., Gottdiener J.S., Scott C.G., Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. Lancet. 2006;368(9540):1005-11. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8.

5. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Barón-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A. et al. , Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J. 2012;33(19):2451-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehs109.

6. Nanjappa M.C., Ananthakrishna R., Hemanna Setty S.K., Bhat P., Shankarappa R.K., Panneerselvam A., Kamalapurkar G., Bhat S.P., Rao V.R. Acute severe mitral regurgitation following balloon mitral valvotomy: echocardiographic features, operative findings, and outcome in 50 surgical cases. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;81(4):603-8. doi: 10.1002/ccd.24417.

7. Castleberry A.W., Williams J.B., Daneshmand M.A., Honeycutt E., Shaw L.K., Samad Z., Lopes R.D., Alexander J.H., Mathew J.P., Velazquez E.J., Milano C.A., Smith P.K. Surgical revascularization is associated with maximal survival in patients with ischemic mitral regurgitation: a 20-year experience. Circulation. 2014 Jun 17;129(24):2547-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005223.

8. Chan K.M., Punjabi P.P., Flather M., Wage R., Symmonds K., Roussin I., Rahman-Haley S., Pennell D.J., Kilner P.J., Dreyfus G.D., Pepper J.R.; RIME Investigators. Coronary artery bypass surgery with or without mitral valve annuloplasty in moderate functional ischemic mitral regurgitation: final results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) trial. Circulation. 2012;126(21):2502-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818.

9. Michler R.E., Smith P.K., Parides M.K., Ailawadi G., Thourani V., Moskowitz A.J., Acker M.A., Hung J.W., Chang H.L., Perrault L.P., Gillinov A.M., Argenziano M., Bagiella E., Overbey J.R., Moquete E.G., Gupta L.N., Miller M.A., Taddei-Peters W.C., Jeffries N., Weisel R.D., Rose E.A., Gammie J.S., DeRose J.J.Jr., Puskas J.D., Dagenais F., Burks S.G., El-Hamamsy I., Milano C.A., Atluri P., Voisine P., O'Gara P.T., Gelijns A.C.; CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med. 2016;374(20):1932-41. doi: 10.1056/NEJMoa1602003.

10. Salmasi M.Y., Harky A., Chowdhury M.F., Abdelnour A., Benjafield A., Suker F., Hubbard S., Vohra H.A. Should the mitral valve be repaired for moderate ischemic mitral regurgitation at the time of revascularization surgery? J Card Surg. 2018;33(7):374-384. doi: 10.1111/jocs.13722.

11. Belov Yu.V., Katkov A.I., Vinokurov I.A., Stonogin A.V., Komarov R.N.. Cardiopulmonary bypass duration as predictor of immediate results after cardiac surgery. Khirurgiia,. 2015; (5): 4–13. doi: 10.17116/hirurgia201554-13. (In Russian)

12. Al-Ruzzeh S., Nakamura K., Athanasiou T., Modine T., George S., Yacoub M., Ilsley C., Amrani M. Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2003;23(1):50-5. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00654-1.

13. Raja S.G., Husain M., Salhiyyah K., Navaratnarajah M., Chudasama D., Walker C.P., Amin F., Amrani M. Concomitant off-pump coronary artery bypass grafting results in improved in-hospital outcomes for patients with ischemic mitral regurgitation undergoing surgery. Heart Surg Forum. 2013;16(1):E15-20. doi: 10.1532/HSF98.20121039.

14. Al-Sarraf N., Thalib L., Hughes A., Houlihan M., Tolan M., Young V., McGovern E. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. Int J Surg. 2011;9(1):104-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.10.007.

15. Zavolozhin A., Shonbin A., Bystrov D., Enginoev S. Mitral valve surgery combined with on-pump versus off-pump myocardial revascularization: A prospective randomized analysis with midterm follow-up. J Card Surg. 2020;35(10):2649-2656. doi: 10.1111/jocs.14861.

16. Demal T.J., Fehr S., Mariscalco G., Reiter B., Bibiza E., Reichenspurner H., Gatti G., Onorati F., Faggian G., Salsano A. et al. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With High Risk of Bleeding. Heart Lung Circ. 2022;31(2):263-271. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.519.

17. Nadeem R., Agarwal S., Jawed S., Yasser A., Altahmody K. Impact of Cardiopulmonary Bypass Time on Postoperative Duration of Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgeries: A Systemic Review and Regression of Metadata. Cureus. 2019;11(11):e6088. doi: 10.7759/cureus.6088.

Для цитирования: *Комаров Р.Н., Заракушев К.Р., Тлисов Б.М., Ткачёв М.И., Сейфатова Н.Б. Коронарное шунтирование на работающем сердце у пациентов с ишемической болезнью сердца и сочетанным поражением митрального клапана. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-35-46*

To cite: *Komarov R.N., Zarakushev K.R., Tlisov B.M., Tkachev M.I., Seifatova N.B. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease and concomitant mitral valve regurgitation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 35-46. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-35-46*

УДК 616.13
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-47-54

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГОСПИТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭПОКСИОБРАБОТАННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО АРТЕРИОЗАМЕНИТЕЛЯ «КЕМАНГИОПРОТЕЗ» В ИНФРАИНГВИНАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ

Н.К. Согоян, Р.С. Тарасов

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

• Реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностях остаются распространенным видом лечения облитерирующего атеросклероза. Исследования в данной области помогут определить показания для имплантации малоизученных, но эффективных ксенопротезов, которые обладают рядом преимуществ в сравнении с другими видами протезов и методиками хирургического лечения.

Цель	Провести анализ госпитальных результатов использования ксенопротезов «КемАнгиопротез» при бедренно-подколенном шунтировании выше и ниже щели коленного сустава.
Материалы и методы	Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 115 случаев инфраингвинальных хирургических реконструкций бедренного сегмента артериального русла с использованием эпоксиобработанных линейных ксенопротезов «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Кемерово) при хроническом окклюзирующем атеросклеротическом поражении нижних конечностей с 2012 по 2022 г.
Результаты	Нарушение проходимости протеза вследствие тромбоза артериозаменителя диагностировано у 7 (6,1%) пациентов, из которых в 2 (20%) случаях точка формирования дистального анастомоза была ниже щели коленного сустава, в 5 (4,8%) – выше щели (p = 0,113). Из проанализированных предикторов 30-дневного тромбоза и других осложнений в данном периоде статистически значимыми стали количество функционирующих артерий голени и тип антитромбоцитарной терапии. Летальных исходов не зафиксировано. Повторная артериальная реконструкция с целью восстановления периферического кровотока в объеме решунтирования выполнена 3 (2,6%) пациентам. Периоперационный инфаркт миокарда перенесли 2 (1,7%) пациента с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе. У 12 (10,4%) больных наблюдалась лимфорея. Диастаз послеоперационной раны выявлен у 6 (5,2%) пациентов, краевой некроз – у 2 (1,7%).
Заключение	Госпитальные результаты инфраингвинальной реваскуляризации нижних конечностей эпоксиобработанным «КемАнгиопротезом» сопоставимы с таковыми при аутовенозном шунтировании. В первую очередь это может быть связано с удовлетворительными имплантационными свойствами используемых биопротезов. Требуются дальнейшие многоцентровые проспективные рандомизированные исследования для изучения главного по данным литературы ограничения использования биопротезов – склонности к дегенерации.

Ключевые слова Биопротез • «КемАнгиопротез» • Бедренно-подколенное шунтирование • Госпитальные результаты • Атеросклеротическая болезнь нижних конечностей

Поступила в редакцию: *02.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.07.2024;* ***принята к печати:*** *28.08.2024*

Для корреспонденции: *Нерсес Корюнович Согоян, nerssogoyan@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Nerses K. Sogoyan, nerssogoyan@gmail.com; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

IN-HOSPITAL OUTCOMES OF FEMORAL-POPLITEAL BYPASS SURGERY ABOVE AND BELOW THE KNEE JOINT GAP USING THE "KEMANGIOPROTEZ" VASCULAR XENOGRAFT

N.K. Sogoyan, R.S. Tarasov

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

Highlights

• Reconstructive interventions on the arteries of the lower extremities remain an extremely common type of treatment for arteriosclerosis obliterans. Research in this area will help determine the indications for implantation of understudied but effective vascular xenografts, which have a number of significant advantages over other types of prostheses and surgical treatment methods.

Aim	To analyze in-hospital outcomes of femoropopliteal bypass grafting above and below the knee joint gap using the "KemAngioprotez" vascular xenograft.
Methods	The retrospective study included 115 patients undergoing infrainguinal arterial reconstructions (femoral segment) using the "KemAngioprotez" epoxy-treated vascular xenograft (CJSC NeoKor, Kemerovo) for chronic arterial occlusive disease of the lower extremities from 2012 to 2022.
Results	7 patients (6.1%) suffered thrombosis in vascular xenograft, including 2 cases (20%) with the point of formation of the distal anastomosis below the knee joint gap, 5 cases (4.8%) – above the gap (p = 0.113). Of the analyzed predictors of 30-day thrombosis and other complications in this period, the number of functioning arteries of the leg and the type of antiplatelet therapy were statistically significant. There were no fatal outcomes. 3 patients (2.6%) undergone repeated arterial reconstruction to restore peripheral blood flow. 2 patients (1.7%) with coronary artery disease and a history of myocardial infarction suffered perioperative myocardial infarction. 12 patients (10.4%) had lymphorrhea. 6 (5.2%) patients had postoperative wound diastasis; 2 (1.7%) patients had marginal necrosis.
Conclusion	In-hospital outcomes of infrainguinal revascularization of the lower extremities using the "KemAngioprotez" epoxy-treated vascular xenograft are comparable with bypass with autologous veins. This may be due to the satisfactory implantation properties of the vascular xenograft. Further multicenter prospective randomized studies are required to study the main limitation of the use of vascular prosthesis according to the literature – the tendency towards degeneration.
Keywords	Bioprosthesis • KemAngioprotez • Femoropopliteal bypass surgery • In-hospital outcomes • Atherosclerotic disease of the lower extremities

Received: *02.07.2024;* ***received in revised form:*** *31.07.2024;* ***accepted:*** *28.08.2024*

Введение

Лечение пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей инфраингвинальной зоны остается одним из наиболее актуальных разделов реконструктивной сосудистой хирургии. Окклюзионно-стенотические поражения сосудов нижних конечностей занимают второе место в структуре сердечно-сосудистых болезней и уступают по распространенности лишь ишемической болезни сердца, составляя более 20%. Примерно у 5% пациентов прогрессирует хромота, снижающая работоспособность и качество жизни [1, 2]. Отдельную группу составляют лица с критической ишемией нижних конечностей, которая встречается у 500–1 000 из одного миллиона пациентов в год [3–6].

Результаты реконструктивной операции преимущественно зависят от состояния дистального артериального русла. Поражение дистального сосудистого русла при критической ишемии неблагоприятно сказывается на исходах хирургического лечения. На сегодняшний день выбор способа вмешательства у пациентов с поражением артерий нижних конечностей остается крайне актуальным и сложным вопросом в сосудистой хирургии нижних конечностей [7–11]. До сих пор не разработан протез для реконструкции артерий нижних конечностей, который бы обладал сочетанием следующих характеристик: высокая прочность и длительность функционирования, пониженная тромбогенность, достаточная биосовместимость, низкая приверженность инфицированию, гибкость, эластичность, инертность к окружающим тканям и ригидность

просвета к сгибанию. Необходима минимизация химической и физической дегенерации протеза, протез не должен вызывать гемолиз [12].

Цель исследования – анализ госпитальных результатов использования ксенопротезов «КемАнгиопротез» при бедренно-подколенном шунтировании выше и ниже щели коленного сустава.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 115 случаев инфраингвинальных хирургических реконструкций бедренного сегмента артериального русла с использованием эпоксиобработанных линейных ксенопротезов «КемАнгиопротез» (ЗАО «НеоКор», Кемерово) при атеросклеротическом поражении нижних конечностей. Операции выполнены в НИИ КПССЗ с 2012 по 2022 г. В исследование включены пациенты с хронической ишемией нижних конечностей IIБ–IV ст. по классификации А.В. Покровского, перенесшие бедренно-подколенное шунтирование эпоксиобработанным биологическим линейным протезом вследствие хронического окклюзирующего поражения бедренного сегмента. Пробандами, соответствующими критериям включения, явились пациенты, подвергшиеся бедренно-подколенному шунтированию выше и ниже щели коленного сустава с использованием ксенопротеза с наложением проксимальных и дистальных анастомозов по типу «конец в бок» и диагностированной до операции хронической артериальной недостаточностью IIБ–IV ст. по классификации А.В. Покровского. Критерием исключения явилось наличие у пациентов в анамнезе васкулитов, подагры.

Конечными точками исследования определены:

• **первичная точка безопасности:** частота образования аневризмы, кровотечения или разрыва анастомоза, инфекции трансплантата (визуализация при помощи стандартизованного протокола ультразвукового исследования);

• **первичная точка эффективности (проходимость протеза):** дисфункция протеза с нарушением его проходимости вследствие тромбоза и/или облитерации со степенью сужения более 50% вплоть до полной окклюзии (визуализация при помощи стандартизованного протокола ультразвукового исследования);

• **вторичные конечные точки:** смерть от любой причины, повторное незапланированное вмешательство на целевом сегменте артерии, ампутация конечности в зоне имплантированного протеза.

Средний возраст исследованных больных составил 66 (62–69) лет. Среди пациентов преобладали лица мужского пола – 93 (80,9%). В 5 (4,3%) случаях оперативное вмешательство проведено пациентам с хронической ишемией нижних конечностей IV стадии, в 16 (13,9%) случаях – с ишемией III стадии, в 94 (81,7%) случаях – при IIБ стадии. Большая часть пациентов, 90 (78,3%), получали монотерапию в виде ацетилсалициловой кислоты, 10 (8,7%) – двойную антиагрегантную терапию, состоявшую из комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, 13 (11,3%) больным назначена двойная антитромбоцитарная терапия в объеме ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана/дабигатрана этексилат.

Тридцать один (27%) пациент имел сахарный диабет, у 13 (11,3%) зарегистрирована хроническая обструктивная болезнь легких, 7 (6%) имели хроническую болезнь почек, у 72 (62,6%) отмечено атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов, у 18 (15,7%) пациентов в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения, 42 (36,5%) перенесли инфаркт миокарда, 26 (22,6%) – коронарную реваскуляризацию в объеме коронарного шунтирования.

Четырнадцать (12,2%) пациентов имели в анамнезе оперативные вмешательства на путях притока, 6 (5,2%) перенесли баллонную ангиопластику путей притока. У 9 (7,8%) пациентов перед вмешательством функционировала одна артерия голени, у 36 (31,3%) – две артерии голени, у 69 (60%) – три артерии голени. 105 (91,3%) пациентам выполнена реваскуляризация нижней конечности с наложением дистального анастомоза выше щели коленного сустава, 10 (8,7%) – ниже щели коленного сустава. Всем больным анастомозы наложены по типу «конец в бок». Характеристика моногруппы представлена в табл. 1.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.6.3 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитаны с использованием метода Клоппера – Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнено с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей применен показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя длительность вмешательства составляла 114 мин, средняя интраоперационная кровопотеря – 150 мл. Подробные анатомо-ангиографические и периоперационные характеристики приведены в табл. 2.

Геморрагических и инфекционных осложнений, связанных с имплантацией «КемАнгиопротеза», в госпитальном периоде не отмечено. Нарушение проходимости протеза вследствие тромбоза артериозаменителя диагностировано у 7 (6,1%) пациентов, из которых в 2 (20%) случаях точка формирования дистального анастомоза была ниже щели ко-

ленного сустава, в 5 (4,8%) – выше щели (p = 0,113). Из проанализированных предикторов 30-дневного тромбоза и других осложнений в данном периоде статистически значимыми стали количество функционирующих артерий голени и тип антитромбоцитарной терапии (табл. 3, 4). Летальных исходов не зафиксировано. Повторная артериальная реконструкция с целью восстановления периферического кровотока в объеме решунтирования выполнена 3 (2,6%) пациентам. Среди больных, у которых возникли тромботические осложнения, не отмечено случаев усугубления ишемии. Периоперационный инфаркт миокарда перенесли 2 (1,7%) пациента с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в анамнезе (табл. 5). У 12 (10,4%) больных наблюдалась лимфорея на фоне приема дезагрегантов, которая купировалась местной терапией (перевязки). Диастаз послеоперационной раны выявлен у 6 (5,2%) пациентов, краевой некроз – у 2 (1,7%).

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

Показатель / Indicator	Количество / Quantity	%
Мужчины / Men	93	80,9
Женщины / Women	22	19,1
Хроническая ишемия нижних конечностей IIБ стадии / Chronic lower limb ischemia grade 2B	94	81,7
Хроническая ишемия нижних конечностей III стадии / Chronic lower limb ischemia grade 3	16	13,9
Хроническая ишемия нижних конечностей IV стадии / Chronic lower limb ischemia grade 4	5	4,3
ОНМК / ACA	18	15,7
АКШ / CABG	26	22,6
МФА / MFA	72	62,6
ПИКС / PICS	42	36,5
СД / DM	31	27,0
ХОБЛ / COPD	13	11,3
ХБП / CKD	7	6,1

Примечание: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; МФА – мультифокальный атеросклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.*
Note: *ACA – acute cerebrovascular accident; CABG – coronary artery bypass grafting; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DM – diabetes mellitus; MFA – multifocal atherosclerosis; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

Обсуждение

В сосудистой хирургии используются различные

Таблица 2. Анатомо-ангиографическая и периоперационная характеристика исследованных больных
Table 2. Anatomical, angiographic and perioperative characteristics of patients

Показатель / Indicator	Количество / Quantity	%
Операция ниже щели коленного сустава / Surgery below the knee joint gap	10	8,7
Операция выше щели коленного сустава / Surgery above the knee joint gap	105	91,3
Операция на путях притока / Surgery on the inflow pathways	14	12,7
Эндартерэктомия в анамнезе / previous endarterectomy	9	7,8
Баллонная ангиопластика в анамнезе / previous balloon angioplasty	6	5,2
Функционирует одна артерия голени / 1 leg artery is functioning	9	7,8
Функционируют две артерии голени / 2 leg arteries are functioning	36	31,3
Функционируют три артерии голени / 3 leg arteries are functioning	69	60,0

Таблица 3. Зависимость осложнений от количества функционирующих артерий голени
Table 3. Dependence of complications on the number of functioning arteries of the leg

Категория / Category	Функционирующие артерии голени / Functioning arteries of the leg			p
	Одна артерия / 1 artery, n = 9	Две артерии / 2 arteries, n = 38	Три артерии / 3 arteries, n = 68	
Лимфорея / Lymphorea, n (%)	3 (33,3)	6 (15,8)	3 (4,4)	**0,012** $p_{1–3\ артерии\ /\ arteries}$ = **0,007**
Диастаз / Diastasis, n (%)	3 (33,3)	1 (2,6)	2 (2,9)	**< 0,001** $p_{1,\ 2\ артерии\ /\ arteries}$ = **0,006** $p_{1–3\ артерии\ /\ arteries}$ = **0,002**
Краевой некроз / Edge necrosis, n (%)	1 (11,1)	1 (2,6)	0 (0,0)	**0,050** $p_{1–3\ артерии\ /\ arteries}$ = **0,017**
30-дневный тромбоз / 30-day thrombosis, n (%)	0 (0,0)	3 (7,9)	5 (7,4)	0,690
Свобода от повторного вмешательства / Freedom from re-intervention, n (%)	9 (100,0)	38 (100,0)	63 (92,6)	0,164

протезы для реконструктивных операций на нижних конечностях [13]. В мировой литературе представлено крайне мало работ, посвященных применению биопротезов разных видов и производителей при реконструкции артериального русла нижних конечностей и их сравнению с синтетическими аналогами и аутовенозным шунтированием, особенно за последние 3 года [14–17]. Однако в известных литературных источниках можно найти крупный метаанализ, включающий сравнение использования биопротезов и синтетических аналогов из политетрафторэтилена, который показывает преимущество биопротеза в показателях первичной проходимости [18]. Также было установлено, что проходимость трансплантата при биопротезировании ниже, чем при аутовенозном, однако разница статистически незначима [18]. Согласно метаанализу, высокоэффективным может быть биопротез, полученный из брыжеечных вен крупного рогатого скота методом обработки глутаральдегидом. Трансплантат показал длительную проходимость, более низкую частоту повторных операций и тромбозов [19]. Одно из крупнейших исследований в данной области принадлежит С.В. Иванову: автор доказал эффективность функционирования биопротеза «КемАнгиопротез» в инфраингвинальной позиции с дистальным анастомозом выше коленной щели [14]. В клинических рекомендациях вопрос выбора оптимального вида протеза при отсутствии качественной аутовены еще не решен [20]. Стоит отметить, что, согласно некоторым литературным данным, шунтирующая процедура на нижних конечностях также имеет преимущества перед эндоваскулярным лечением в аспекте краткосрочных и среднесрочных ампутаций, потребности в повторных вмешательствах и изменении качества жизни [21].

Исходная клинико-демографическая характеристика больных представленного нами исследования соответствует таковым в других крупных исследованиях [22, 23]. Госпитальные результаты инфраингвинальной реваскуляризации нижних конечностей эпоксиобработанным ксенопротезом «КемАнгиопротез» сопоставимы с аутовенозным шунтированием в аспекте первичной точки эффективности, первичной точки безопасности и вторичных точек, согласно крупным метаанализам и литературным обзорам, в которых средний процент тромбозов составил 11% (4,5–16,7%), а общий 30-дневный уровень заболеваемости – 36,8%. Серьезные осложнения наблюдались у 19,6% пациентов (0,4% случаев – раневая инфекция с дополнительным некрозом, 2,4% случаев – инфекция трансплантата, 2,5% случаев – послеоперационное кровотечение, требующее повторного вмешательства, 12% случаев окклюзий и 2,3% случаев смертности). Незначительные осложнения наблюдались при 17,2% вмешательств (7,4% случаев – раневая инфекция, 4,9% случаев – послеоперационное кровотечение без повторного вмешательства, 2,9% случаев – лимфедема, 2,0% случаев – серома) [14, 24–26]: 33% случаев в группе хирургического вмешательства с использованием протезных аналогов и 17% случаев в группе эндоваскулярной операции [27]. 30-дневная заболеваемость в рандомизированных исследованиях составила 39% в группе «открытой» хирургии и 32% при эндоваскулярном вмешательстве, 30-дневная смертность составила по 3% в каждой группе [27].

Ксенопротез «КемАнгиопротез» обладает рядом преимуществ в сравнении с графтами, изготовленными из других материалов. Так, при сравнении с аутовенозным шунтированием использование такого протеза значительно снижает как длительность оперативного вмешательства ввиду отсутствия необходимости выделения большой подкожной вены, так и размер послеоперационного раневого дефекта, а следовательно, риски раневых осложнений. Также стоит отметить удобство работы с данным трансплантатом, а именно анастомозирование, так как структурные

Таблица 4. Зависимость осложнений от принимаемой терапии
Table 4. Dependence of complications on the therapy taken

Категория / Category	Препараты / Drugs		p
	Аспирин / Aspirin, n = 90	ДАТ / DAT, n = 23	
Лимфорея / Lymphorea, n (%)	7 (7,8)	5 (21,7)	0,066
Диастаз / Diastasis, n (%)	4 (4,4)	2 (8,7)	0,600
Краевой некроз / Edge necrosis, n (%)	0 (0,0)	2 (8,7)	**0,040**
30-дневный тромбоз / 30 day thrombosis, n (%)	5 (5,6)	3 (13,0)	0,356
Свобода от повторного вмешательства / Freedom from re-intervention, n (%)	87 (96,7)	21 (91,3)	0,268

Примечание: *ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия.*
Note: *DAT – dual antiplatelet treatment.*

Таблица 5. Госпитальные исходы
Table 5. In-hospital outcomes

Показатель / Indicator	Количество / Quantity	%
Тромбоз протеза / Prosthesis thrombosis	7	6,1
Инфаркт миокарда в послеоперационном периоде / Myocardial infarction in the postoperative period	2	1,7
Повторная реконструкция / Repeated reconstruction		
Решунтирование выше щели коленного сустава / Redo-CABG above the knee joint gap	1	0,9
Решунтирование ниже щели коленного сустава / Redo-CABG below the knee joint gap	2	1,8
Решунтирование аутовеной / Redo-CABG with using autologous vessels	1	0,9
Решунтирование биопротезом / Redo-CABG using bioprosthesis	2	1,8

характеристики артериального ксенопротеза максимально идентичны нативной неизмененной артерии (мягкость стенки, растяжимость в продольном и поперечном направлениях), что в свою очередь снижает время оперативного вмешательства. Протез не нуждается в замачивании в крови, требует только отмывки в физиологическом растворе около 2 мин 2 раза. Нулевая порозность протеза снижает риск кровотечений в интра- и послеоперационном периодах. Тромбозы в большинстве случаев локализуются в зоне протеза, не распространяясь на нативное русло и тем самым не усугубляя исходную стадию ишемии.

Для купирования тромботических осложнений трансплантата используются различные методики, среди которых решунтирующие процедуры, применение баллонного катетера Фогарти и эндоваскулярных технологий. Для предотвращения ишемических осложнений в представленной нами когорте пациентов мы использовали решунтирующую процедуру, которая продемонстрировала ожидаемо хороший эффект. В ряде случаев можно и необходимо сочетать вышеназванные методики для достижения положительных результатов [28]. В литературе также описаны клинические случаи использования катетер-направленного тромболизиса плазмином при тромботических осложнениях [29].

Некоторые специалисты склоняются к мнению, что одними из важнейших предикторов неблагоприятных исходов реконструктивных вмешательств на нижних конечностях являются немодифицируемые факторы, что свидетельствует о прогрессировании основного заболевания [30]. Эти данные могут быть полезны хирургам при ведении данной когорты пациентов на амбулаторном этапе. Согласно литературным данным и крупным обзорам, частота госпитальных осложнений, таких как инфекционные осложнения н/к, кровотечения, дисфункция протеза, лимфедема после аутовенозного бедренно-подколенного шунтирования, не уступает, а зачастую превышает процент осложнений, полученных при протезном шунтировании [26]. Все вышесказанное подтверждает сопоставимость шунтирования ксенопротезами с другими видами протезов, в том числе с аутовенозным шунтированием, в аспекте госпитальных осложнений.

Ограничения исследования

Ретроспективный характер исследования вносит ограничения в проводимый анализ, в том числе в понимание детальных причин образования тех или иных осложнений. Госпитальный период и оценка клинико-лабораторных параметров отражают преимущественно технические проблемы имплантации. Также мы считаем ограничением работы небольшой объем клинического материала, в частности всего 10 пациентов с имплантацией протезов с точкой дистального анастомоза ниже щели коленного сустава. Необходимы увеличение числа больных и оценка ранних и поздних постгоспитальных итогов протезирования.

Заключение

Предварительные госпитальные результаты (структура и частота осложнений) инфраингвинальной реваскуляризации нижних конечностей эпоксиобработанным «КемАнгиопротезом» сопоставимы с таковыми при аутовенозном шунтировании. В первую очередь это может быть связано с удовлетворительными имплантационными свойствами используемых биопротезов. Требуются дальнейшие многоцентровые проспективные рандомизированные исследования для изучения главного по данным литературы ограничения использования биопротезов – склонности к дегенерации.

Конфликт интересов

Н.К. Согоян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.С. Тарасов входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Согоян Нерсес Корюнович, аспирант по специальности «сердечно-сосудистая хирургия», врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Author Information Form

Sogoyan Nerses K., Postgraduate Student, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 1, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7116-8754

Tarasov Roman S., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Image-guided Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marmagkiolis K., Hakeem A., Choksi N., Al-Hawwas M., Edupuganti M.M., Leesar M.A., Cilingiroglu M.12-month primary patency rates of contemporary endovascular device therapy for femoropopliteal occlusive disease in 6,024 patients: Beyond balloon angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84:555–64. doi: 10.1002/ccd.25510

2. Zeller T. Current state of endovascular treatment of femoropopliteal artery disease. Vasc Med 2007;12:223–34. doi: 10.1177/1358863X07079823

3. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Москва; 1996.

4. Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражении артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Дисс. д.м.н. М.; 2004.

5. Давидович Л., Лотина С., Хавелка М. и др. Истинные аневризмы трансплантата большой подкожной вены ноги при бедренно-подколенном шунтировании. Ангиология и сосудистая хирургия. 2002; 8(2): 107-188.

6. Буров Ю.А. Дифференцированный подход в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза. Дисс. д.м.н. Саратов; 2000.

7. Грусс Й. Д. Аутовенозное шунтирование по методике IN SITU. Ангиология и сосудистая хирургия.1995;1: 30 – 43.

8. Майстренко Д.Н., Жеребцов Ф.К., Гранов Д.А., Карлов К.А. Результаты бедренно-подколенных артериальных реконструкций в зависимости от гемодинамических условий. Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2009;4:41-44.

9. Гавриленко А. В., Косенков А. П. Обоснование целесообразности и технология аутовенозного шунтирования in situ в реконструктивной хирургии сосудов нижних конечностей. Анналы НЦХ РАМН. 1996; 5: 100.

10. Johnson B.L., Bandyk D.F., Back M.R., Avino A.J., Roth S.M. Intraoperative duplex monitoring of infrainguinal vein bypass procedures. J Vasc Surg. 2000;31(4):678-90. doi: 10.1067/mva.2000.104420.

11. Buckley C., Abernathy S., Lee S., Arko F.R., Patterson D.E., Manning L.G. Suggested treatment protocol for improving patency of femoral-infrapopliteal cryopreserved saphenous vein allografts. J Vasc Surg. 2000;32(4):731-8. doi: 10.1067/mva.2000.110049.

12. Sriram B.M. SRB's Surgical Operations: Text and Atlas. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.. 2014. 1340 p. doi:10.5005/jp/books/12221

13. Ивченко А. О., Шведов А. Н., Ивченко О. А. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16 (1):132-139.

14. Иванов С.В. Ксеногенные биоматериалы, обработанные диэпоксидом, в реконструктивной хирургии артерий. Дисс. д.м.н. Новосибирск; 2005.

15. Neufang A., Duenschede F., Espinola-Klein C., Weisser G., Savvidis S., Poplawski A., Vahl C.F., Dorweiler B. Contemporary results with the biosynthetic glutaraldehyde denatured ovine collagen graft (Omniflow II) in femoropopliteal position. J Vasc Surg. 2020;71(5):1630-1643. doi: 10.1016/j.jvs.2019.08.234..

16. Socrate A.M., Spampinato B., Zuccon G., Ferraris M., Costantini A., Piffaretti G. Outcomes of biosynthetic vascular graft for infrainguinal femoro-popliteal and femoro-distal revascularization. J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62(4):369-376. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11769-0..

17. Khorev N.G., Kon'kova V.O., Beller A.V., Borovikov E.V., Shoikhet Y.N. Strukturnye izmeneniya biologicheskogo proteza [Structural alterations of a biological prosthesis]. Angiol Sosud Khir. 2016;22(4):151-157.

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

19. Hatzibaloglou A., Velissaris I., Kaitzis D., Grekas D., Avdelidou A., Kiskinis D. ProCol vascular bioprosthesis for vascular access: midterm results. J Vasc Access. 2004;5(1):16-8. doi: 10.1177/112972980400500104.

20. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России российское общество ангиологов и сосудистых хирургов российское общество хирургов российское кардиологическое общество Российская ассоциация эндокринологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Режим доступа: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения 21.11.2024).

21. Kocaoglu A.S., Demirdizen G., Dernek S. The comparison of the short and mid-term results of endovascular interventions and bypass graft surgery in the treatment of patients with intermittent claudication complaints because of isolated femoropopliteal artery disease. Perfusion. 2024;39(6):1247-1255. doi: 10.1177/02676591231187957.

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

23. Луценко В.А., Султанов Р.В., Евтушенко А.В., Барбараш Л.С. Результаты инфраингвинальных реконструкций с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава у пациентов с критической ишемией при использовании различных протезных материалов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):45-49. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-45-49

24. Суковатых Б. С., Беликов Л. Н., Суковатых М. Б., Сидоров Д. В., Иноходова Е. Б. Бедренно-подколенное шунтирование свободным аутовенозным трансплантатом ниже щели коленного сустава в лечении критической ишемии нижних конечностей. Новости хирургии. 2015;23 (6): 637-643. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.637

25. Закеряев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В., Бутаев С.Р., Бахишев Т.Э., Дербилов А.И., Ураков Э.Р., Барышев А.Г., Порханов В.А. Предикторы отдаленных осложнений бедренно-подколенного шунтирования аутовенозным трансплантатом. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022; 30 (2): 213–222. doi:10.17816/PAVLOVJ96438

26. van de Weijer M.A., Kruse R.R., Schamp K., Zeebregts C.J., Reijnen M.M. Morbidity of femoropopliteal bypass surgery. Semin Vasc Surg. 2015;28(2):112-21. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.09.004.

27. Antoniou G.A., Chalmers N., Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Antoniou S.A., Serracino-Inglott F., Smyth J.V., Murray D. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. J Vasc Surg. 2013;57(1):242-53. doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.038.

28. Albayrak G., Aykut K., Guzeloglu M., Gulcu A., Hazan E. Advanced treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion with Fogarty catheter guidance. Vascular. 2014;22(4):262-6. doi: 10.1177/1708538113496238.

29. Nenezić D., Radak D., Gajin P., Tanasković S., Novaković A., Matić P. Thrombolysis of occluded femoropopliteal graft with locally delivered human plasmin. Srp Arh Celok Lek. 2014;142(5-6):342-6. doi: 10.2298/sarh1406342n.

30. Kim Y., Weissler E.H., Long C.A., Williams Z.F., Southerland K.W., Mohapatra A. Failure-to-Salvage After Femoropopliteal Bypass Surgery is Associated With Nonmodifiable Risk Factors. J Surg Res. 2024;293:357-363. doi: 10.1016/j.jss.2023.09.031

REFERENCES

1. Marmagkiolis K., Hakeem A., Choksi N., Al-Hawwas M., Edupuganti M.M., Leesar M.A., Cilingiroglu M.12-month primary patency rates of contemporary endovascular device therapy for femoro-popliteal occlusive disease in 6,024 patients: Beyond balloon angioplasty. Catheter Cardiovasc Interv 2014;84:555–64. doi: 10.1002/ccd.25510

2. Zeller T. Current state of endovascular treatment of femoropopliteal artery disease. Vasc Med 2007;12:223–34. doi: 10.1177/1358863X07079823

3. Burakovsky V.I., Bockeria L.A. Cardiovascular surgery. Moscow; 1996. (In Russian)

4. Skrylev S.I. Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with damage to the arteries of the femoral-popliteal-tibial segment [dissertation]. Moscow; 2004 (In Russian)

5. Davidovich JI., Lotina S., Havelka M. et al. True aneurysms of the great saphenous vein graft during femoral-popliteal bypass. Angiology and Vascular Surgery. 2002; 8(2): 107-188. (In Russian)

6. Burov Yu.A. Differentiated approach in the treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities of atherosclerotic origin [dissertation]. Saratov; 2000. (In Russian)

7. Gruss J. D. Autovenous shunting using the IN SITU method. Angiology and vascular surgery. 1995;1:30 – 43. (In Russian)

8. Maistrenko D.N., Zherebtsov F.K., Granov D.A., Karlov K.A. Results of femoral-popliteal arterial reconstructions depending on hemodynamic conditions. Bulletin of Surgery named after. I. I. Grekova. 2009; 4:.41-44 (In Russian)

9. Gavrilenko A. V., Kosenkov A. P. Justification of the feasibility and technology of autovenous bypass in situ in reconstructive surgery of lower extremity vessels. Annals of the Scientific Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences. 1996;5:100 (In Russian)

10. Johnson B.L., Bandyk D.F., Back M.R., Avino A.J., Roth S.M. Intraoperative duplex monitoring of infrainguinal vein bypass procedures. J Vasc Surg. 2000;31(4):678-90. doi: 10.1067/mva.2000.104420.

11. Buckley C., Abernathy S., Lee S., Arko F.R., Patterson D.E., Manning L.G. Suggested treatment protocol for improving patency of femoral-infrapopliteal cryopreserved saphenous vein allografts. J Vasc Surg. 2000;32(4):731-8. doi: 10.1067/mva.2000.110049.

12. Sriram B.M. SRB's Surgical Operations: Text and Atlas. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.. 2014. 1340 p. doi:10.5005/jp/books/12221

13. Ivchenko A. O., Shvedov A. N., Ivchenko O. A. Vascular prostheses used in reconstructive surgeries on the main arteries of the lower extremities. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16 (1):132-139. (In Russian)

14. Ivanov S.V. Xenogeneic biomaterials treated with diepoxide in reconstructive arterial surgery [dissertation]. Novosibirsk; 2005. (In Russian).

15. Neufang A., Duenschede F., Espinola-Klein C., Weisser G., Savvidis S., Poplawski A., Vahl C.F., Dorweiler B. Contemporary results with the biosynthetic glutaraldehyde denatured ovine collagen graft (Omniflow II) in femoropopliteal position. J Vasc Surg. 2020;71(5):1630-1643. doi: 10.1016/j.jvs.2019.08.234..

16. Socrate A.M., Spampinato B., Zuccon G., Ferraris M., Costantini A., Piffaretti G. Outcomes of biosynthetic vascular graft for infrainguinal femoro-popliteal and femoro-distal revascularization. J Cardiovasc Surg (Torino). 2021;62(4):369-376. doi: 10.23736/S0021-9509.21.11769-0..

17. Khorev N.G., Kon'kova V.O., Beller A.V., Borovikov E.V., Shoikhet Y.N. Strukturnye izmeneniya biologicheskogo proteza [Structural alterations of a biological prosthesis]. Angiol Sosud Khir. 2016;22(4):151-157.

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

19. Hatzibaloglou A., Velissaris I., Kaitzis D., Grekas D., Avdelidou A., Kiskinis D. ProCol vascular bioprosthesis for vascular access: midterm results. J Vasc Access. 2004;5(1):16-8. doi: 10.1177/112972980400500104.

20. Association of Cardiovascular Surgeons of Russia Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons Russian Society of Surgeons Russian Cardiology Society Russian Association of Endocrinologists. National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Diseases of the Arteries of the Lower Extremities. Available at: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (accessed 23.11.2024) (In Russian)

21. Kocaoglu A.S., Demirdizen G., Dernek S. The comparison of the short and mid-term results of endovascular interventions and bypass graft surgery in the treatment of patients with intermittent claudication complaints because of isolated femoropopliteal artery disease. Perfusion. 2024;39(6):1247-1255. doi: 10.1177/02676591231187957.

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

23. Lutsenko V.A., Sultanov R.V., Evtushenko A.V., Barbarash L.S. Results of infrainguinal reconstructions with distal anastomosis below the knee joint fissure in patients with critical ischemia when using various prosthetic materials. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):45-49. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-45-49 (In Russian)

24. Sukovatykh B.S., Belikov L.N., Sukovatykh M.B., Sidorov D.V., Inokhodova E.B. Femoropopliteal bypass grafting with a free autovenous graft below the knee joint space in the treatment of critical lower limb ischemia. News of surgery. 2015;23 (6): 637-643. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.637 (In Russian)

25. Zakeryayev A.B., Vinogradov R.A., Sukhoruchkin P.V., Butayev S.R., Bakhishev T.E., Derbilov A.I., Urakov E.R., Baryshev A.G., Porkhanov V.A. Predictors of Long-Term Complications of Femoropopliteal Bypass with Autovenous Graft. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(2):213–222. doi:10.17816/PAVLOVJ96438 (In Russan)

26. van de Weijer M.A., Kruse R.R., Schamp K., Zeebregts C.J., Reijnen M.M. Morbidity of femoropopliteal bypass surgery. Semin Vasc Surg. 2015;28(2):112-21. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.09.004.

27. Antoniou G.A., Chalmers N., Georgiadis G.S., Lazarides M.K., Antoniou S.A., Serracino-Inglott F., Smyth J.V., Murray D. A meta-analysis of endovascular versus surgical reconstruction of femoropopliteal arterial disease. J Vasc Surg. 2013;57(1):242-53. doi: 10.1016/j.jvs.2012.07.038.

28. Albayrak G., Aykut K., Guzeloglu M., Gulcu A., Hazan E. Advanced treatment of acute femoropopliteal bypass graft occlusion with Fogarty catheter guidance. Vascular. 2014;22(4):262-6. doi: 10.1177/1708538113496238.

29. Nenezić D., Radak D., Gajin P., Tanasković S., Novaković A., Matić P. Thrombolysis of occluded femoropopliteal graft with locally delivered human plasmin. Srp Arh Celok Lek. 2014;142(5-6):342-6. doi: 10.2298/sarh1406342n.

30. Kim Y., Weissler E.H., Long C.A., Williams Z.F., Southerland K.W., Mohapatra A. Failure-to-Salvage After Femoropopliteal Bypass Surgery is Associated With Nonmodifiable Risk Factors. J Surg Res. 2024;293:357-363. doi: 10.1016/j.jss.2023.09.031

Для цитирования: *Согоян Н.К., Тарасов Р.С. Госпитальные результаты использования эпоксиобработанного биологического артериозаменителя «КемАнгиопротез» в инфраингвинальной позиции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 47-54. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-47-54*

To cite: *Sogoyan N.K., Tarasov R.S. In-hospital outcomes of femoral-popliteal bypass surgery above and below the knee joint gap using the "KemAngioprotez" vascular xenograft. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 47-54. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-47-54*

УДК 612.171.7
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТА МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭПОКСИОБРАБОТАННОГО КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ЛОСКУТА «КЕМПЕРИПЛАС-НЕО»

И.Ф. Шабаев, И.К. Халивопуло, И.Н. Сизова, А.В. Шабалдин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Дефект межжелудочковой перегородки является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, требующим «открытой» операции. Эпоксиобработанная ксеноперикардиальная заплата, применяемая при коррекции данного дефекта, оценена с позиции эффективности, безопасности, тромбогенности и степени кальцификации.

Цель	Определить отдаленную безопасность и эффективность применения эпоксиобработанного ксеноперикардиального лоскута «КемПериплас-Нео» у пациентов, перенесших изолированную коррекцию дефекта межжелудочковой перегородки.
Материалы и методы	В одноцентровое ретроспективное исследование включено 42 пациента в возрасте от 16 мес. до 18 лет с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки (мембранозный и мышечный), которым была проведена радикальная коррекция порока. В исследование не вошли случаи комбинированных врожденных пороков сердца и наличия врожденного и приобретенного порока клапанного аппарата сердца. В отдаленный период при помощи трансторакальной эхокардиографии оценено состояние заплаты: формирование псевдоаневризм, образование фиброза, реканализация (рецидив дефекта), макрокальцификация.
Результаты	Средний возраст пациентов на момент операции составил 67,4 ± 53,4 (интервал 16–216) мес., а на момент исследования – 178,2 ± 35,9 (интервал 101–243) мес. Средние значения ретроспективного наблюдения составили 111,5 ± 18,5 (интервал 70,0–147) мес. По данным инструментальных методов обследований (ЭхоКГ) вышеописанных состояний заплаты не выявлено. Клапанный аппарат у обследованных пациентов был без отрицательной динамики. Случаев повторной операции, острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда за анализируемый период не зарегистрировано. Летальных исходов на госпитальном этапе и в отдаленном периоде не выявлено.
Заключение	Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности применения эпоксиобработанной заплаты «КемПериплас-Нео» при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки. Заплата не нарушает биомеханических свойств межжелудочковой перегородки и не влияет на функцию прилежащих структур, включая аортальный комплекс. Однако для более детального рассмотрения функционирования заплаты необходимо увеличить выборку пациентов и выполнить сравнительный анализ с участием заплат, изготовленных из других материалов (синтетических, обработанных глутаровым альдегидом).

Ключевые слова	Врожденный порок сердца • Дефект межжелудочковой перегородки • Эпоксиобработанная ксеноперикардиальная заплата • Диглицидиловый эфир этиленгликоля • Кальцификация

Поступила в редакцию: *23.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *18.09.2024;* ***принята к печати:*** *04.10.2024*

Для корреспонденции: *Ильмир Фанилевич Шабаев, ilshabaev@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Ilmir F. Shabaev, ilshabaev@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

LONG-TERM OUTCOMES OF YOUNG PATIENTS AFTER SURGICAL CLOSURE OF VENTRICULAR SEPTAL DEFECT WITH EPOXY-TREATED XENO-PERICARDIAL “KEMPERIPLAS-NEO” PATCH

I.F. Shabaev, I.K. Halivopulo, I.N. Sizova, A.V. Shabaldin

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

Highlights

• Ventricular septal defect is the most common congenital heart defect requiring open-heart surgery. The epoxy-treated patch made from xeno-pericardium used to correct this defect was assessed from the standpoint of efficacy, safety, thrombogenicity and degree of calcification.

Aim	To assess long-term outcomes of ventricular septal defect closure using epoxy-treated xeno-pericardial “KemPeriplas-Neo” patch in children.
Methods	This retrospective study included 42 patients aged 16 months to 18 years, diagnosed with ventricular septal defect (VSD, membranous and muscular) and undergoing VSD closure. The study did not include patients with congenital heart defects (CHD) and congenital and acquired valvular heart diseases. In the long-term follow-up, VSD patch closure (including pseudoaneurysms, fibrosis, recanalization of VSD and recurrence, macrocalcification) was assessed using postoperative transthoracic echocardiography (TTE).
Results	Mean age of patients at the time of surgery was 67.4 ± 53.4 months (range 16–216 months), and at the time of the study 178.2 ± 35.9 months (range 101–243 months). The mean follow-up period was 111.5 ± 18.5 months (range 70.0–147 months). According to TTE results, there were no complications after procedure. Valve function after surgical closure of VSD was satisfactory. Reoperations were not required, and there were no cases of acute stoke and myocardial infarction in the follow-up period. Moreover, there were no in-hospital deaths and no long-term fatal outcomes.
Conclusion	The data obtained indicate the safety and effectiveness of conducting ventricular septal defect closure using epoxy-treated xeno-pericardial “KemPeriplas-Neo” patch. The VSD patch did not disturb the movement of the interventricular septum, and it did not negatively affect the adjacent areas, including the aorta. However, it is necessary to increase the number of patients and conduct a comparative analysis with other types of patches (synthetic, glutaraldehyde–treated) for a more detailed study of the VSD patch efficacy.

Keywords	CHD • VSD • Epoxy-treated xeno-pericardial patch • EGDE (ethylene glycol diglycidyl ether) • Calcification

Received: *23.08.2024;* ***received in revised form:*** *18.09.2024;* ***accepted:*** *04.10.2024*

Список сокращений

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

Введение

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) является наиболее распространенным врожденным пороком сердца, достигая 40% всех случаев врожденных аномалий сердца [1]. ДМЖП могут существовать изолированно или в сочетании с другими сердечными аномалиями, такими как тетрада Фалло, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, транспозиция или функционально единственный желудочек сердца [2].

Несмотря на возможность спонтанного закрытия дефекта (до 20% случаев), большая часть ДМЖП требует хирургического лечения [1]. «Золотым стандартом» является «открытая» операция в условиях искусственного кровообращения, а в более чем половине случаев необходимо применение дополнительного материала для закрытия дефекта. Для этой цели используют нативный и фиксированный аутоперикард, заплату из аутовены, криосохраненный и фиксированный гемоперикард, ксеноперикард, а также синтетические заплаты, главным образом изготовленные из политетрафторэтилена [3].

Согласно литературным данным, каждый вид заплат в позиции межжелудочковой перегородки имеет спектр недостатков, которые можно свести к семи различным патологическим изменениям имплanти-

руемой ткани: тромбоз, инфекция, рецидив дефекта межжелудочковой перегородки, образование псевдоаневризм и неоинтимы, фиброз и кальцификация.

Важнейшим фактором, влияющим на долговечность биологических заплат, является метод их обработки/фиксации. Стабилизация биологической ткани осуществляется путем ее химической обработки веществами, способными образовывать прочные интра- и межмолекулярные поперечные связи с аминокислотами молекул коллагена, тем самым химические агенты предназначены для прекращения кальцификации и максимального сохранения эластических свойств ткани. Начиная с 1990-х гг. и по настоящее время во всем мире используют обработку ксеноперикардиальных заплат глутаровым альдегидом. Молекулы глутаральдегида образуют необратимые химические межмолекулярные связи коллагена (поперечные сшивки), а также связи с белками других структур нативного материала, в результате чего биологическая ткань в значительной степени теряет иммунные свойства и становится устойчивой к воздействию коллагеназы, резко возрастает устойчивость коллагена к термической денатурации.

Тем не менее по прошествии некоторого времени было установлено, что бычий перикард после подобной обработки с последующей имплантацией человеку подвергается дегенеративным процессам, при которых увеличивается плотность материала, происходит кальцификация с последующим разрушением и неспособностью ксеноматериала отвечать возложенным на него функциям. Как оказалось, патогенетическим звеном служат остатки альдегида на имплантированной ткани, с которыми взаимодействует свободный кальций в крови реципиента, оседая на остатках глутаральдегида, разрастаясь и образуя узелки кальцификации.

Отсутствуют какие-либо сведения о том, влияет ли кальцификация заплаты у детей на дальнейший рост структур сердца и их функцию. Также нет точных сведений о сроках развития кальцификации различных видов заплат [4–7].

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности, безопасности, тромбогенности и степени кальцификации эпоксиобработанной ксеноперикардиальной заплаты «КемПериплас-Нео» при коррекции дефекта межжелудочковой перегородки.

Материалы и методы

Одноцентровое ретроспективное исследование результатов хирургического лечения ДМЖП с применением эпоксиобработанной ксеноперикардиальной заплаты проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово).

Лоскут «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», Кемерово) изготовлен из передней стенки перикарда крупного рогатого скота и фиксирован диглицидиловым эфиром этиленгликоля. Для дополнительной антикальциевой обработки данного биоматериала использовали препарат из группы дифосфонатов, имеющий в составе аминогруппу – 3-амино-1-оксипропилиден-дифосфоновую кислоту. Образцы модифицировали 0,15% раствором 3-амино-1-оксипропилидендифосфоновой кислоты по оригинальной методике [8].

Возможные осложнения хирургического лечения с использованием лоскута «КемПериплас-Нео» у пациентов различного возраста оценены при помощи трансторакальной эхокардиографии. В настоящем исследовании не определялось наличие микрокальциноза заплаты, в связи с чем МРТ-исследование не проводилось.

Объектом исследования стали пациенты (n = 42) с врожденным пороком сердца и гемодинамически значимым (Qp/Qs более 2:1) изолированным ДМЖП. С 2005 по 2007 г. всем больным выполнена операция в условиях искусственного кровообращения.

Демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Средний возраст на момент операции составил 67,4 ± 53,4 мес. (16 мес. – 18 лет), на момент исследования – 178,9 ± 35,9 (интервал 101–243) мес. Чуть более половины пациентов (57,1%) были мужского пола. Подавляющее большинство (97,3%) проживали на территории Кемеровской области.

Выписка осуществлена на 10–12-е сут. На протяжении отдаленного периода наблюдения (111,5 ± 18,5 (интервал 70,0–147,0) мес.) были оценены такие неблагоприятные кардиоваскулярные события, как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака, а также события, связанные с имплантированной заплатой: реканализация ДМЖП (рецидив дефекта), формирование псевдоаневризм, тромбоз, кальцификация заплаты с распростране-

Таблица 1. Демографическая характеристика исследуемых пациентов
Table 1. Demographic characteristics

Показатель / Indicator	Значения / Values
Средний возраст на момент операции / Mean age at the moment of surgery	67,4 ± 53,4 мес. (16 мес. – 18 лет) / 67.4 ± 53.4 months (16 months – 18 years)
Средний возраст на момент осмотра, мес. / Mean age at the moment of examination, months	178,9 ± 35,9 (101–243)
Мужской пол / Male, %	57,1
Кемеровская область / Kemerovo region, %	97,3

нием кальция на прилежащие структуры (аортальный, митральный и трикуспидальный клапаны) с нарушением их функции. Летальных исходов на госпитальном этапе и в отдаленном периоде (в срок до 15 лет) не наблюдалось.

Результаты

Анализ результатов имплантации лоскута «КемПериплас-Нео» проведен через 111,5 ± 18,5 мес. после хирургического лечения ДМЖП. По данным инструментальных методов обследования (трансторакальной эхокардиографии) продемонстрировано отсутствие рецидива дефекта межжелудочковой перегородки, ультразвуковых признаков макрокальцификации, фиброзирования и формирования псевдоаневризмы. Клапанный аппарат при повторном исследовании был без отрицательной динамики от момента выписки пациента и не имел показаний для хирургической коррекции, тем самым не зарегистрировано случаев повторной операции. За наблюдаемый период не отмечено случаев острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, госпитальной и отдаленной летальности.

Обсуждение

Вопрос о развитии негативных послеоперационных и отдаленных событий вследствие имплантации различных заплат при дефекте межжелудочковой перегородки у растущего индивидуума, в том числе с формирующимися сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной и вегетативной нервной системами, остается открытым [9].

По данным зарубежных авторов [9], наиболее часто используемыми заплатами в кардиохирургии являются мембрана из политетрафторэтилена, децеллюляризированная кишечная подслизистая оболочка свиньи, бычий перикард, обработанный глутаровым альдегидом, собственный перикард пациента, нативный или фиксированный в глутаровом альдегиде. Характеристика заплат *in vivo* представлена в табл. 2.

Сообщается, что тромбозу в большей степени подвержены синтетические заплаты [3, 10]. К инфекционным осложнениям в равной степени подвержены заплаты как из синтетического, так и из биологического материалов, что свидетельствует о возможном нарушении стерильности в операционной и не связано напрямую с имплантируемым материалом [11].

Рецидив ДМЖП в виде значимых шовных шунтов, в том числе требующий повторного вмешательства, наиболее часто наблюдается при применении синтетических заплат [3]. Формирование псевдоаневризм более свойственно аутологичным заплатам [3, 11, 12], что в ряде случаев требует реоперации у данной группы пациентов в связи с частыми разрывами псевдоаневризм или обструкцией правого желудочка [12].

Одной из, казалось бы, решенных проблем является иммунный ответ на ксеноперикард. Вероятно, именно с развитием иммунного ответа связана и другая проблема – кальцификация. Кальцификации подвержены абсолютно все материалы, используемые при изготовлении заплат, но, как отмечают исследователи, наиболее выражена кальцификация при имплантации синтетической заплаты [3]. В то же время в отдаленном периоде распространение кальция на прилежащие к заплате структуры (аортальный, трикуспидальный и митральный клапаны) происходит неагрессивно, и в литературе не описано ни одного убедительного случая нарушения функции этих структур [9]. Таким образом, индуцированной каким-либо видом заплаты кальцификации анатомических структур, связанных с ДМЖП, в отдаленном периоде не установлено.

Крое того, следует обратить внимание на кальцификацию заплаты, вызванную локальным воспалительным ответом. Ксеноперикард, обработанный глутаровым альдегидом, синтетическая заплата из политетрафторэтилена, а также аутоперикард, обработанный или не обработанный глутаровым альдегидом, являются объектами для активации клеточного врожденного иммунного ответа [13]. Известно, что через собственно паттерн-распознающие рецепторы (семейство scavenger receptors), а также через сигнальные паттерн-распознающие рецепторы (toll-like receptor (TLR), triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)) любой ксено- или обработанный эндобиотик становится объектом их распознавания [13, 14]. Данное свойство врожденного иммунитета направлено на поддержание гуморального и клеточного гомеостаза организма [15]. Более того, аддукты «коллаген-глутаральдегид-кальций» являются измененными аутоантигенами, на которые может формироваться как гуморальный, так и клеточный адаптивный иммунный ответ [16]. Показаны ас-

Таблица 2. Ткани, используемые в качестве заплаты для сердца [9]
Table 2. Material used for cardiac patches [9]

Материал / Material	Свойства заплат / Patch properties
Бычий перикард / Bovine pericardium	Кальцификация / Calcification
Аутоперикард / Autologous pericardium	Истончение, формирование аневризмы, кальцификация / Thinning, aneurysm formation, calcification
Кишечная подслизистая оболочка свиньи / Porcine intestinal submucosa	Ферментативная деградация / Remodeling, enzymatic degradation
Политетрафторэтилен / Polytetrafluoroethylene	Выраженная инкапсуляция, тромбоз / Encapsulation, calcification

социации полиморфных участков генов сигнальных паттерн-распознающих рецепторов TLR, TREM-1 с развитием пороков митрального клапана, инфекционным эндокардитом и кальцификацией биологических протезов митрального клапана [17, 18]. Авторы утверждают, что эти ассоциации отражают взаимосвязь воспаления, окисления липидов и кальцификации. Тот факт, что полиморфные участки генов сигнальных паттерн-распознающих рецепторов ассоциированы с кальцификацией, укладывается в представление о конституциональной предрасположенности к иммунной гиперчувствительности. Для всех этих пяти типов иммуновоспалительных реакций патохимическая стадия может индуцироваться ионами кальция, которые участвуют не только в дегрануляции клеток врожденного иммунитета, но и в активации мембранных липидов с последующим синтезом простагландинов и лейкотриенов [19]. Кроме того, ионы кальция определяют функционирование инфламмасомы и тем самым опосредованно усиливают воспаление с дополнительным привлечением в очаг новых ионов кальция [20]. Соответственно, у лиц с конституциональной предрасположенностью к иммунной гиперчувствительности запускается и процесс кальцификации в месте имплантации ксено- или измененного эндобиотического объекта. Особое внимание необходимо обратить на то, что формирование врожденного порока сердца может быть следствием декомпенсации воспаления в системе «мать – эмбрион», трансформированного на эмбриобласт с индукцией в последнем пироптоза [21]. Таким образом, конституциональная предрасположенность к воспалительным реакциям в сердечно-сосудистой системе у этих детей будет сохраняться и после рождения. Ранее показана ассоциация полиморфных участков гена сигнального паттерн-распознающего рецептора TREM-1 с врожденными пороками сердца [22]. Эти данные также необходимо учитывать при выборе материала для имплантации и закрытия дефекта межжелудочковой перегородки.

В одноцентровом нерандомизированном ретроспективном исследовании продемонстрированы высокая долговечность, эффективность, и благоприятные гемодинамические свойства заплаты при ее использовании в хирургическом лечении врожденных пороков сердца (ДМЖП) у педиатрических пациентов. Положительный результат показан для периода нахождения лоскута «КемПериплас-Нео» 111,5 ± 18,5 (70,0–147) мес. Вероятно, дополнительная обработка ксеноперикарда 0,15% раствором 3-амино-1-оксипропилидендифосфоновой кислоты по оригинальной методике способствовала экранированию молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMP), и через это свойство заплата не активировала воспалительный иммунный ответ и ассоциированную с ним кальцификацию имплантата.

В то же время существует вероятность того, что малый срок наблюдения может влиять на общий результат кальцификации заплаты. Поэтому настоящее исследование требует продолжения, в том числе с оценкой кальцификации заплат из других материалов.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о безопасности и эффективности применения эпоксиобработанной заплаты «КемПериплас-Нео» при дефекте межжелудочковой перегородки. Имплантация заплаты детям в возрасте до 18 лет не приводит к развитию макрокальцификации трансплантата с нарушением функции подлежащих структур, а именно клапанного аппарата, формированию псевдоаневризм, реканализации ДМЖП, тромбозу с формированием острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркту миокарда, фиброзу в отдаленном послеоперационном периоде. Кроме того, имплантируемый материал не нарушает биомеханических свойств межжелудочковой перегородки, отрицательно влияющих на функцию прилежащих структур, включая аортальный комплекс. Однако для повышения достоверности полученных результатов применения заплаты «КемПериплас-Нео» требуются дальнейшее наблюдение и сравнительный анализ выборки с исследованием заплат, изготовленных из других материалов.

Конфликт интересов

И.Ф. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Сизова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шабалдин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

Информация об авторах

Шабаев Ильмир Фанилевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2, старший преподаватель научно-образовательного отдела, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с ВПС федерального

Author Information Form

Shabaev Ilmir F., PhD, Cardiovascular surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Senior Lecturer at the Science and Education Department, Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with CHD, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex

государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

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

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; **ORCID** 0000-0001-8076-8746

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

Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

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

Sizova Irina N., PhD, Researcher at the Laboratory of Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8076-8746

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

ShAV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. JACC. 2011;58:2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.

2. Soto B, Becker A.E., Moulaert A.J., Lie J.T., Anderson R.H. Classification of ventricular septal defects. Br Heart J. 1980;43:332–343. doi: 10.1136/hrt.43.3.332.

3. Us M.H., Sungun M., Sanioglu S., Pocan S., Cebeci B.S., Ogus T., Ucak A., Guler A. A Retrospective Comparison of Bovine Pericardium and Polytetrafluoroethylene Patch for Closure of Ventricular Septal Defects. J Int Med Res. 2004; 32:218–221. doi: 10.1177/147323000403200216.

4. Geiger A.W., Zarubin A.M., Deiwick M., Asfour B., Fahrenkamp A., Hertel M., von Bally G., Scheld H.H. Comparative analysis of glutaraldehyde preserved porcine xenografts and fresh or glutaraldehyde treated human aortic valves by holographic interferometry Cardiovasc. Surg. 1994; 2(6): 693–697.

5. Myers D.J., Gross J., Nakaya G. A comparison between glutaraldehyde and diepoxide fixed stentless porcine aortic valves, biochemical and mechanical characterization and resistance to mineralization. J. Heart Valve Dis. 1995; 4 (1): 98–101.

6. Liao K., Frater R.W., LaPietra A., Ciuffo G., Ilardi C.F., Seifter E. Time dependent effect of glutaraldehyde on the tendency to calcify of both autografts and xenografts. Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (2): 343–347, doi: 10.1016/0003-4975(95)00286-t.

7. Vasudev S.C., Chandy T., Sharma C.P. Glutaraldehyde treated bovine pericardium: changes in calcification due to vitamins and platelet inhibitors. Artif Organs. 1997;21(9):1007-13. doi: 10.1111/j.1525-1594.1997.tb00516.x.

8. Журавлева И.Ю., Барбараш Л.С., Глушкова Т.В. Способ антикальциевой обработки биологических протезов клапанов сердца. Пат. 2374843 РФ опубл. 10.12.2009 Бюл. № 34.

9. Neethling W.M., Strange G., Firth L., Smit F.E. Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel(R) patch. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(4):698–702. doi: 10.1093/icvts/ivt268.

10. Di Eusanio M., Schepens M.A. Left atrial thrombus on a Teflon patch for ASD closure. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:542. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00012-x.

11. Li X., GuoY., Ziegler K., Model L., Eghbalieh S.D.D., Brenes R., Kim S.T., Shu C., Dardik A. Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. Ann Vasc Surg. 2011; 25:561–568. doi: 10.1016/j.avsg.2010.11.007.

12. Bennink G.B., Hitchcock F.J., Molenschot M., Hutter P., Sreeram N. Aneurysmal pericardial patch producing right ventricular inflow obstruction. Ann Thorac Surg. 2001;71:1346–7. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02270-0.

13. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В., Понасенко А.В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета . Общая реаниматология. 2011;7(3):70. doi:10.15360/1813-9779-2011-3-70

14 Prabhudas M., Bowdish D., Drickamer K., Febbraio M., Herz J., Kobzik L., Krieger M., Loike J., Means T.K., Moestrup S.K., Post S., Sawamura T., Silverstein S., Wang X.Y., El Khoury J. Standardizing scavenger receptor nomenclature. J Immunol. 2014;192(5):1997-2006. doi: 10.4049/jimmunol.1490003.

15. Ярилин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 р.

16. Fujiwara K., Murata I., Yagisawa S., Tanabe T., Yabuuchi M., Sakakibara R., Tsuru D. Glutaraldehyde (GA)-hapten adducts, but without a carrier protein, for use in a specificity study on an antibody against a GA-conjugated hapten compound: histamine monoclonal antibody (AHA-2) as a model. J Biochem. 1999;126(6):1170-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022563.

17. Понасенко А. В., Хуторная М. В., Кутихин А. Г., Южалин А. Е., Хрячкова О. Н., Головкин А. С. (2015). Связь полиморфизма гена Toll-подобного рецептора 2 с риском развития митральных пороков сердца. Медицина в Кузбассе. 2015; 14(2).:24-32.

18. Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В., Рутковская Н. В., Кондюкова Н. В., Одаренко Ю. Н., Казачек Я.В., Цепокина А.В., Южалин А.Е., Барбараш Л.С., Барбараш, О. Л. Влияние полиморфизмов генов иммунного ответа, фосфорно-кальциевого и липидного обмена на риск развития инфекционного эндокардита. Инфекция и иммунитет. 2017;7 (2): 130–140. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-130-140

19. Рахманин Ю. А., Федосеева В. Н., Маковецкая А. К., Федоскова Т. Г. Неаллергическая гиперчувствительность к факторам окружающей среды. Гигиена и санитария. 2013; 92 (3): 4-7.

20. Кувачева Н.В., Моргун А.В., Хилажева Е.Д., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Фролова О.В., Труфанова Л.В., Мартынова Г.П., Салмина А.Б. Формирование инфламмасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 5:3-10.

21. Потапнев, М. П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. Иммунология. 2015; 36(5): 312-318

22. Цепокина, А. В., Хуторная, М. В., Шабалдин, А. В., Понасенко, А. В. Особенности распределения генотипов полиморфных вариантов rs2234246 и rs4711668 TREM-1 у детей с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца. Трансляционная медицина. 2019; 6(4): 5-12. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-4-5-12

ORIGINAL STUDIES

REFERENCES

1. Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A., Takkenberg J.J., Roos-Hesselink J.W. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. JACC. 2011;58:2241-7. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.

2. Soto B, Becker A.E., Moulaert A.J., Lie J.T., Anderson R.H. Classification of ventricular septal defects. Br Heart J. 1980;43:332–343. doi: 10.1136/hrt.43.3.332.

3. Us M.H., Sungun M., Sanioglu S., Pocan S., Cebeci B.S., Ogus T., Ucak A., Guler A. A Retrospective Comparison of Bovine Pericardium and Polytetrafluoroethylene Patch for Closure of Ventricular Septal Defects. J Int Med Res. 2004; 32:218–221. doi: 10.1177/147323000403200216.

4. Geiger A.W., Zarubin A.M., Deiwick M., Asfour B., Fahrenkamp A., Hertel M., von Bally G., Scheld H.H. Comparative analysis of glutaraldehyde preserved porcine xenografts and fresh or glutaraldehyde treated human aortic valves by holographic interferometry Cardiovasc. Surg. 1994; 2(6): 693–697.

5. Myers D.J., Gross J., Nakaya G. A comparison between glutaraldehyde and diepoxide fixed stentless porcine aortic valves, biochemical and mechanical characterization and resistance to mineralization. J. Heart Valve Dis. 1995; 4 (1): 98–101.

6. Liao K., Frater R.W., LaPietra A., Ciuffo G., Ilardi C.F., Seifter E. Time dependent effect of glutaraldehyde on the tendency to calcify of both autografts and xenografts. Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (2): 343–347, doi: 10.1016/0003-4975(95)00286-t.

7. Vasudev S.C., Chandy T., Sharma C.P. Glutaraldehyde treated bovine pericardium: changes in calcification due to vitamins and platelet inhibitors. Artif Organs. 1997;21(9):1007-13. doi: 10.1111/j.1525-1594.1997.tb00516.x.

8. Zhuravleva I.Ju., Barbarash L.S., Glushkova T.V. Method of anticalcium treatment of biological prostheses of heart valves. Pat. 2374843 RU.10.12.2009 (In Russian)

9. Neethling W.M., Strange G., Firth L., Smit F.E. Evaluation of a tissue-engineered bovine pericardial patch in paediatric patients with congenital cardiac anomalies: initial experience with the ADAPT-treated CardioCel(R) patch. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013;17(4):698–702. doi: 10.1093/icvts/ivt268.

10. Di Eusanio M., Schepens M.A. Left atrial thrombus on a Teflon patch for ASD closure. Eur J Cardiothorac Surg. 2002;21:542. doi: 10.1016/s1010-7940(02)00012-x.

11. Li X., GuoY., Ziegler K., Model L., Eghbalieh S.D.D., Brenes R., Kim S.T., Shu C., Dardik A. Current usage and future directions for the bovine pericardial patch. Ann Vasc Surg. 2011; 25:561–568. doi: 10.1016/j.avsg.2010.11.007.

12. Bennink G.B., Hitchcock F.J., Molenschot M., Hutter P., Sreeram N. Aneurysmal pericardial patch producing right ventricular inflow obstruction. Ann Thorac Surg. 2001;71:1346–7. doi: 10.1016/s0003-4975(00)02270-0.

13. Matveyeva V.G., Golovkin A.S., Grigoryev E.V., Ponasenko A.V. Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells in the Activation of Innate Immunity . General Reanimatology. 2011;7(3):70. doi:10.15360/1813-9779-2011-3-70 (In Russian)

14 Prabhudas M., Bowdish D., Drickamer K., Febbraio M., Herz J., Kobzik L., Krieger M., Loike J., Means T.K., Moestrup S.K., Post S., Sawamura T., Silverstein S., Wang X.Y., El Khoury J. Standardizing scavenger receptor nomenclature. J Immunol. 2014;192(5):1997-2006. doi: 10.4049/jimmunol.1490003.

15. Jarilin A. A. Immunologija. Moscow: GJeOTAR-Media; 2010. (In Russian)

16. Fujiwara K., Murata I., Yagisawa S., Tanabe T., Yabuuchi M., Sakakibara R., Tsuru D. Glutaraldehyde (GA)-hapten adducts, but without a carrier protein, for use in a specificity study on an antibody against a GA-conjugated hapten compound: histamine monoclonal antibody (AHA-2) as a model. J Biochem. 1999;126(6):1170-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022563.

17. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Hryachkova O.N., Golovkin A.S. Toll-like receptor 2 gene polymorphism is associated with risk of mitral valve disease. Medicine in Kuzbass. 2015; 14(2).:24-32. (In Russian)

18. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Rutkovskaya N.V., Kondyukova N.V., Odarenko Y.N., Kazachek Y.V., Tsepokina A.V., Yuzhalin A.E., Barbarash L.S., Barbarash O.L. Polymorphisms within innate immune response, calcium metabolism and lipid metabolism are predictors of infective endocarditis. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017; 7(2): 130-140. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-130-140 (In Russian)

19. Rakhmanin Yu.A.1, Fedoseeva V.N., Makovetskaya A.K., Fedoskova T.G. Nonallergic hypersensitivity to environmental factors. Hygiene and Sanitation. 2013; 92 (3): 4-7. (In Russian)

20. Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Khilazheva E.D., Malinovskaya N.A., Gorina Y.V., Frolova O.V., Trufanova L.V., Martynova G.P., Salmina A.B. Inflammasomes forming: new mechanisms of intercellular interactions regulation and secretory activity of the cells. Siberian Medical Review. 2013; 5:3-10. (In Russian)

21. Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. Immunologiya. 2015; 36(5): 312-318. (In Russian)

22. Tsepokina A.V., Khutornaya M.V., Shabaldin A.V., Ponasenko A.V. The role of gene TREM-1 at children who have operation congenital heart diseases. Translational Medicine. 2019;6(4):5-12. doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-4-5-12 (In Russian)

Для цитирования: *Шабаев И.Ф., Халивопуло И.К., Сизова И.Н., Шабалдин А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки у детей с применением эпоксиобработанного ксеноперикардиального лоскута «КемПериплас-Нео». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 55-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61*

To cite: *Shabaev I.F., Halivopulo I.K., Sizova I.N., Shabaldin A.V. Long-term outcomes of young patients after surgical closure of ventricular septal defect with epoxy-treated xeno-pericardial "KemPeriplas-Neo" patch. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 55-61. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-55-61*

УДК 616.2:616-036.21-053:578.834.1 (571.17)
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-62-76

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССА, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА ЛИЦ, БОЛЬНЫХ COVID-19)

Е.Д. Баздырев[1], Л.С. Гофман[2], Д.П. Цыганкова[1], В.В. Кашталап[1], О.В. Груздева[1], Т.А. Трушкина[1], А.В. Садовников[3], Г.В. Артамонова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066; [3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• Представлены результаты анализа пола, возраста пациентов, эпидемиологических, клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции, а также аспектов оказания медицинской помощи данной когорте больных в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2022 гг. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Цель	Анализ половозрастных данных, эпидемиологических, клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19), а также аспектов оказания медицинской помощи данной когорте пациентов в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2022 гг. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19.
Материалы и методы	Объект исследования – Федеральный регистр лиц, больных COVID-19 (в Кемеровской области – Кузбассе). Данные представлены в формате одномоментного среза на 10 января 2023 г. и в динамике – с 14 июня 2020 г. по 31 декабря 2022 г. Предмет ретроспективного исследования – возраст и пол больных, распространенность и заболеваемость COVID-19, смертность от НКИ, условиям оказания помощи и ее отсутствие (амбулаторное, стационарное, в том числе лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), степень тяжести НКИ (легкая, средняя, тяжелая, крайне тяжелая) и др. Единица исследования – взрослое население (18 лет и старше), постоянно проживающие в Кемеровской области – Кузбассе и включенные в Федеральный регистр лиц, больных COVID-19, с кодом по МКБ-10 U07.1 и U07.2.
Результаты	Проанализированы данные 345 588 пациентов с верифицированным диагнозом НКИ. Медиана возраста составила 53,2 (38,7; 66,0) года, больше половины участников – лица женского пола (61%), мужчин – в полтора раза меньше (39%). Распространенность заболевания в 2020 г. составила 2 593,1 случая, в 2021 г. – 6 764,5 случая, в 2022 г. – 7 468,8 случая на 100 тыс. населения Кузбасса анализируемого возраста. Большинство составили лица с легкой (78,3%), реже со средней степенью тяжести (16,8%), с одинаковой частотой отмечены случаи тяжелого (2,9%) и крайне тяжелого (2,0%) заболевания. Чаще пациенты находились на амбулаторном лечении (75,9%), четверть пациентов (23,7%) лечились в условии стационарна, 0,4% пациентов отказались от любого варианта лечения. Медиана сроков амбулаторного лечения составила 11 (7,0; 15,0) дней, стационарного – 10,0 (7,0; 14,0) койко-дней. Госпитализированные больные были на 16,7 года старше пациентов, получавших лечение амбулаторно. В условии ОРИТ за анализируемый период лечение получили 7 025 пациентов, что составило 2% всех заболевших лиц ≥ 18 лет и 8,6% лиц, находившихся на стационарном лечении. Из числа пролеченных в ОРИТ 75,1% пациентов нуждались в респираторной поддержке. За анализируемый период умерли 3,9% включенных в анализ

Для корреспонденции: *Евгений Дмитриевич Баздырев, edb624@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgeny D. Bazdyrev, edb624@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	пациентов с НКИ. Смертность от НКИ в 2020 г. составила 124,6 случая, в 2021 г. – 392,5 случая, в 2022 г. – 136 случаев на 100 тыс. населения. Медиана возраста умерших лиц составила 72 (64,4; 81,8) года, умершие женщины были старше мужчин на 3,6 года.
Заключение	Проведенное исследование позволило систематизировать данные о половозрастных данных, эпидемиологических, клинических особенностей течения НКИ, а также аспектов оказания медицинской помощи данной когорте пациентов в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2022 гг. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19. Полученные результаты могут быть использованы для рационального использования ресурсов регионального здравоохранения.
Ключевые слова	Новая коронавирусная инфекция • COVID-19 • Смертность от COVID-19 в Кемеровской области – Кузбассе • Половозрастная структура пациентов • Лечение новой коронавирусной инфекции • Федеральный регистр лиц, больных COVID-19

Поступила в редакцию: *03.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.10.2024;* ***принята к печати:*** *01.11.2024*

CHARACTERISTICS OF ADULT PATIENTS WHO SUFFERED FROM COVID-19 IN THE KEMEROVO REGION – KUZBASS (ACCORDING TO THE FEDERAL REGISTRY OF COVID-19 PATIENTS)

E.D. Bazdyrev[1], L.S. Goffman[2], D.P. Tsygankova[1], V.V. Kashtalap[1], O.V. Gruzdeva[1], T.A. Trushkina[1], A.V. Sadovnikov[3], G.V. Artamonova[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Russian Federation, Kemerovo, 650066; [3] State Budgetary Healthcare Institution of the Kemerovo Region "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.S. Barbarash", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

• The article presents the results of the analysis of age and gender characteristics of patients, epidemiological and clinical features of the course of the new coronavirus infection, and appropriate patient care strategies in the Kemerovo region – Kuzbass in 2020–2022 according to the Federal Registry of COVID-19 patients.

Aim	To analyze age and gender characteristics of patients, epidemiological and clinical features of the course of the new coronavirus infection (NCI, COVID-19), and the aspects of patient care strategies for this cohort of patients in the Kemerovo region – Kuzbass in 2020–2022 using the data from the Federal Registry of COVID-19 patients.
Methods	The object of the study was the Federal Registry of COVID-19 patients (for the Kemerovo region – Kuzbass). The data was presented in the format of data as of January 10, 2023 and in dynamics – from June 14, 2020 to December 31, 2022. The subject of the retrospective study included: age and gender of patients, prevalence and morbidity associated with COVID-19, mortality from NCI, type of medical care/treatment and its absence (outpatient, inpatient, including treatment in the intensive care unit (ICU)), severity of NCI (mild, moderate, severe, extremely severe), etc. The unit of analysis was the adult population (18 years and older) permanently residing in the Kemerovo region – Kuzbass and included in the Federal Registry of COVID-19 patients with U07.1 and U07.2 ICD-10-CM codes.
Results	The authors analyzed the data of 345,588 patients diagnosed with NCI. The median age was 53.2 (38.7; 66.0) years. The majority of participants were female (61%), the number of males was much lower (39%). The prevalence of the disease in 2020

was 2,593.1 cases per 100 thousand population of Kuzbass, in 2021 it was 6,764.5 cases, in 2022 it was 7,468.8 cases in the analyzed age group. The majority cases were people with mild (78.3%) and less often moderate severity (16.8%) of the disease. The authors noted that the cases with severe (2.9%) and extremely severe (2.0%) course were detected with the same frequency. The majority of patients were undergoing outpatient treatment (75.9%), a quarter of patients (23.7%) were undergoing inpatient treatment, 0.4% of patients refused treatment. The median duration of outpatient treatment was 11 (7.0; 15.0) days, inpatient treatment lasted 10.0 (7.0; 14.0) bed-days. The inpatients were 16.7 years older than the outpatients. In the ICU, 7,025 patients received treatment during the analyzed period, which accounted for 2% of all patients aged ≥ 18 years and 8.6% of those who were hospitalized. 75.1% of patients treated in the ICU needed mechanical ventilation. During the analyzed period, 3.9% of the patients with NCI included in the analysis died. Mortality from NCI in 2020 amounted to 124.6 cases per 100 thousand population, in 2021 – 392.5 cases, in 2022 – 136 cases. The median age of the deceased persons was 72 (64.4; 81.8) years, the deceased women were 3.6 years older than men.

Conclusion The study made it possible to systematize data on gender and age characteristics of patients, epidemiological and clinical features of the course of NCI, as well as aspects of medical care for this cohort of patients in the Kemerovo region – Kuzbass in 2020–2022 according to the Federal Registry of COVID-19 patients. The results obtained can be used for rational allocation of healthcare resources.

Keywords New coronavirus infection • COVID-19 • Mortality from COVID-19 in the Kemerovo region – Kuzbass • Age and sex of patients • Treatment of new coronavirus infection • Federal Registry of COVID-19 patients

Received: *03.09.2024;* ***received in revised form:*** *16.10.2024;* ***accepted:*** *01.11.2024*

Список сокращений

ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
НКИ, COVID-19	– новая коронавирусная инфекция	ЭКМО	– экстракорпоральная мембранная оксигенация

Введение

Новая коронавирусная инфекция (НКИ, COVID-19), впервые диагностированная в Китае, стала причиной глобальной пандемии и одной из наиболее серьезных катастроф в области здравоохранения во всем мире [1]. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на 12 мая 2024 г. в мире зарегистрировано 784 908 537 случаев НКИ, что составляет 10 260,0 случаев на 100 тыс. населения [2]. По общему количеству выявленных случаев первое место занимает европейский регион (283 333 849, или 14 203,7 случая на 100 тыс.), последнее – африканский (9 043 700, или 824,5 случая на 100 тыс.). В России со 2 марта 2020 г. по 5 мая 2024 г. общее количество выявленных случаев НКИ составило 24 184 485. Общее число смертей от коронавирусной инфекции в России к 24 июля 2024 г., по данным интернет-ресурса, достигло 400 023 [3].

Вскоре после вспышки НКИ было обнаружено более тысячи вариантов SARS-CoV-2, при этом более высокие показатели инфицирования и/или смертности демонстрировали несколько мутантных штаммов (α, β и δ) в сравнении со штаммом дикого типа (исходный, из Уханя) [4–6]. В настоящее время к вариантам, вызывающим наибольшее беспокойство, отнесены штаммы альфа, бета, гамма, дельта и омикрон. В 2024 г. появились публикации о еще одном штамме НКИ – Пирола. SARS-CoV-2 поражает различные отделы бронхолегочной системы – передача вируса, как правило, происходит контактно-капельным путем и фомитами от инфицированного человека, при этом вирус может протекать как с симптомами, так и бессимптомно. Инкубационный период заболевания составляет от 2 до 14 дней, в среднем – 3–5 дней. Клиническая картина, длительность, осложнения и исход заболевания прежде всего обусловлены воздействием того или иного штамма. С учетом риска появления новых штаммов НКИ, а также перехода COVID-19 в разряд сезонных заболеваний исследования, посвященные анализу течения заболевания, до сих пор не теряют актуальности [7]. В период пандемии все силы медицинского и научного сообществ были сосредоточены на изучении особенностей новой вирусной инфекции, приведшей к значительным человеческим и экономическим потерям. Именно систематизация данных позволяет

сделать аналитические выводы о половозрастной структуре заболевших, преобладающей степени тяжести заболевания, коморбидном фоне умерших пациентов и др. Если в европейских странах данный анализ проводился локально, на уровне госпиталей, принимавших данную когорту пациентов, в России с целью единого подхода к учету информации для предотвращения распространения НКИ посредством ведения информационного ресурса, в том числе региональных сегментов, в соответствии с постановлением Правительства РФ [8] был разработан и введен в работу Федеральный регистр лиц, больных COVID-19.

Цель исследования – анализ половозрастных данных, эпидемиологических, клинических особенностей течения НКИ, а также аспектов оказания медицинской помощи данной когорте пациентов в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2022 гг. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Материалы и методы

Объектом исследования стал Федеральный регистр лиц, больных COVID-19. Данные представлены в формате одномоментного среза на 10 января 2023 г. и в динамике – с 14 июня 2020 г. по 31 декабря 2022 г. В регистр включали лиц с вероятным и/или подтвержденным диагнозом НКИ, амбулаторных и госпитализированных пациентов с клиническими проявлениями пневмонии, а также лиц, контактировавших с больными НКИ. Диагноз COVID-19 был верифицирован по данным теста полимеразной цепной реакции и/или компьютерной томографии органов грудной клетки.

В регистр было внесено 467 158 лиц, из которых 274 857 (58,8%) – женщины, 192 301 (41,2%) – мужчины. Медина возраста составила 49,9 (47,87; 47,99) года. В соответствии с классификацией ВОЗ, в возрасте от 0 до 18 лет было 56 252 (12%) участника, в возрасте 18–44 лет – 142 647 (30,5%), в возрасте 45–59 лет – 105 484 (22,6%), в возрасте 60–74 лет – 123 586 (26,5%), в возрасте 75–90 лет – 36 413 (7,8%), 2 776 (0,6%) человек были в возрасте старше 90 лет.

Из всех включенных в регистр лиц жители Кемеровской области – Кузбасса составили 99,98% (467 100 человек), лишь 0,02% (58 человек) – лица других регионов (Алтайский, Забайкальский, Краснодарский и Красноярский край; Волгоградская, Иркутская, Калужская, Московская, Новосибирская, Сахалинская, Свердловская и Томская область; республики Алтай, Тыва и Хакасия).

Большинство участников получали амбулаторное лечение (351 601 (75,26%)) человек), четверть лиц – стационарное (115 529 (24,73%) человек), 28 (0,01%) человек находились на карантине. Необходимо отметить, что у 4 316 (0,9% всех включенных в регистр) больных диагноз НКИ не был подтвержден. Чаще всего предварительный диагноз COVID-19 ошибочно устанавливался у лиц молодого и пожилого возраста. Среди пациентов в возрасте от 0 до 18 лет НКИ не была подтверждена в 344 (8%) случаях, в группе больных в возрасте 18–44 года – в 885 (20,5%) случаях, 45–59 лет – 683 (15,8%) случая, 60–74 года – 1 454 (33,7%) случая, 75–90 лет – 850 (19,7%) случаев, в группе старше 90 лет – в 100 (2,3%) случаях.

Больше половины включенных в регистр лиц (26 3223 (56,3%)) были отнесены к легкой степени тяжести, среднетяжелое течение COVID-19 верифицировано у 58 547 (12,5%) пациентов, тяжелое – у 9 199 (2%), крайне тяжелое – у 6 093 (1,3%). Лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии прошли 8 632 (1,8% всех включенных в регистр) человека, на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 6 173 (1,3% всех включенных в регистр) больных НКИ, в 7 (0,001% всех включенных в регистр) случаях проведен инвазивный экстракорпоральный метод насыщения крови кислородом (ЭКМО).

За анализированный период умерло 16 194 (3,5% всех включенных в регистр) случаях. Большую часть умерших составили жители Кемеровской области – Кузбасса (16 192 (99,9%)), только два пациента (0,1%) были из других субъектов Российской Федерации (из Иркутской области и Краснодарского края). Среди умерших было 8 523 (52,6%) женщины и 7 671 (47,4%) мужчина. Медина возраста умерших больных НКИ составила 71,9 (70,6; 71,1) года. С учетом анализируемых возрастных групп распределение пациентов с летальным исходом было следующим: 0–18 лет – 17 (0,1%) человек, 18–44 года – 976 (6%), 45–59 лет – 1 764 (10,9%), 60–74 года – 7 036 (43,5%), 75–90 лет – 5 606 (34,6%), старше 90 лет – 795 (4,9%). Среди умерших больных 523 (3,2%) получали амбулаторное лечение, 15 671 (96,8%) – стационарное, из них 5 645 пациентам была проведена ИВЛ, пятерым – ЭКМО.

К критериям включения в исследование отнесены верифицированный диагноз COVID-19 (код по МКБ-10 U07.1 и U07.2), возраст 18 лет и более, а также постоянное проживание в Кемеровской области – Кузбассе.

В ходе данной публикации выполнен анализ половозрастных больных НКИ, распространенности и заболеваемости COVID-19, смертности, условий оказания помощи/ ее отсутствие (амбулаторное, стационарное, в том числе лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)), степени тяжести НКИ (легкая, средняя, тяжелая, крайне тяжелая) и частоты проведения ИВЛ и ЭКМО.

Для расчета уровня общей заболеваемости (распространенности), и смертности (на 100 тыс. населения) использованы данные численности населения Кемеровской области–Кузбасса, представленные Федеральной службой государственной статистики (Росстат). Данные 2020 и 2021 гг. приведены без уче-

та итогов всероссийской переписи населения, 2022 г. – с учетом итогов переписи населения (табл. 1).

Для оценки распространенности НКИ (общей заболеваемости) использован показатель, включающий количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году, рассчитанный на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы [9]. Расчет данного показателя осуществлялся по следующей формуле: отношение общего число случаев НКИ выявленных в анализируемом году к численности населения за анализируемый год и произведение на 100 тыс. Для оценки смертности применен показатель, позволяющий определить количество смертей у лиц с данным заболеванием, рассчитанный на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы [9]. Расчет данного показателя осуществлялся по следующей формуле: отношение количества умерших от НКИ в анализируемом году к численности населения за анализируемый год и произведение на 100 тыс. Градация трудоспособного возраста для анализа смертности основана в соответствии с утвержденной с 1 января 2020 г. классификацией: трудоспособным для лиц мужского пола принят возраст 16–60 лет, для лиц женского пола – 16–55 лет, к старше трудоспособного отнесен возраст мужчин 61 и более лет, возраст женщин – 56 и более лет.

Таблица 1. Численность населения Кемеровской области – Кузбасса по возрасту и полу в 2020–2022 гг.
Table 1. The population of the Kemerovo region – Kuzbass by age and sex in 2020–2022

	2020	2021	2022
Все население области на 1 января / Population of the region as of January 1st	2 657 854	2 633 446	2 592 013
Мужчины / Male	1 221 648	1 210 004	1 186 167
Женщины / Female	1 436 206	1 423 442	1 405 846

Статистический анализ данных проведен с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценен с помощью критерия Шапиро – Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n, %), количественные – центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентили). Сравнение трех и более независимых групп проведено с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису. Для оценки различий относительных величин проанализированы таблицы сопряженности 2×2. Различия средних считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В соответствии с критериями отбора в анализ включено 345 588 пациентов с медианой возраста 53,2 (38,7;66,0) года; большую часть выборки составили лица женского пола (210 806 (61%)), в полтора раза меньше было лиц мужского пола (134 782 (39%)). Данные всех анализируемых параметров представлены в табл. 2. Половозрастной состав отражен на рис. 1.

Наименьшая доля пациентов с НКИ зарегистри-

Таблица 2. Общая характеристика включенных в исследование пациентов с НКИ старше 18 лет
Table 2. General characteristics of patients with NCI over the age of 18 included in the study

Показатель / Parameter	Всего / Total	2020 год / year (1)	2021 год / year (2)	2022 год / year (3)
Количество пациентов / Number of patients, n (%)	345 588	53 987 (15,6)	139 636 (40,4)	151 965 (44,0)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} = < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Мужчины / Male	134 782 (39,0)	22 342 (41,4)	54 380 (38,9)	58 060 (38,2)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Женщины / Female	210 806 (61,0)	31 645 (58,6)	85 256 (61,1)	93 905 (44,5)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст пациентов, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	53,2 (38,7; 66,0)	56,5 (42,8; 66,2)	55,4 (39,2; 67,1)	50,1 (36,9; 64,7)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество умерших пациентов / Number of deceased patients, n (%)	13 465 (3,9)	2 595 (4,8)	8 103 (5,8)	2 767 (1,8)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст умерших пациентов, лет / Age of deceased patients, years, Me (Lq; Uq)	72,0 (64,4; 81,8)	71,0 (63,4; 80,5)	72,0 (64,7; 81,6)	73,4 (64,56; 83,3)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Характеристика тяжести течения заболевания / Severity of the disease				
Легкая / Mild, n (%)	270 595 (78,3)	41 020 (76,0)	100 229 (71,8)	129 346 (85,1)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Среднее / Moderate, n (%)	58 059 (16,8)	9 289 (17,2)	29 494 (21,1)	19 276 (12,7)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Тяжелое / Severe, n (%)	10 022 (2,9)	2 144 (4,0)	5 793 (4,1)	2 085 (1,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} = 0,533$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Крайне тяжелое / Extremely severe, n (%)	6 912 (2,0)	1 534 (2,8)	4 120 (3,0)	1 258 (0,8)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			

Характеристика условий оказания медицинской помощи/ее отсутствия / Characteristics of the conditions for the provision of medical care/its absence				
Амбулаторное / Outpatient treatment, n (%)	262 514 (75,9)	30 683 (57,0)	97 924 (70,4)	133 907 (88,5)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Стационарное / Inpatient treatment, n (%)	81 770 (23,7)	23 138 (43,0)	41 165 (29,6)	17 467 (11,5)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Отказ от лечения / Declined treatment, n (%)	1 304 (0,4)	166 (0,3)	547 (0,4)	591 (0,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} = 0,192$			
Характеристика пациентов, находившихся на амбулаторном лечении / Characteristics of outpatients				
Мужчины / Male, n (%)	100 360 (38,2)	12 221 (39,8)	38 053 (38,9)	50 086 (37,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Женщины / Female, n (%)	162 154 (61,8)	18 462 (60,2)	59 871 (61,1)	83 821 (62,6)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст пациентов, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	48,6 (36,3; 62,4)	50,1 (38,6; 61,5)	48,7 (36,2; 62,6)	48,1 (35,9; 62,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Длительность амбулаторного лечения, дней / Duration of outpatient treatment, days, Me (Lq; Uq)	11,0 (7,0; 15,0)	16,0 (12,0; 22,0)	14,0 (11,0; 18,0)	7,0 (6,0; 10,0)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество умерших пациентов, находившихся на амбулаторном лечении / Number of deceased outpatients, n (%)	462 (0,2)	75 (0,2)	287 (0,3)	100 (0,1)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} = 0,059$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст умерших пациентов, лет / Age of deceased outpatients, years, Me (Lq; Uq)	76,2 (66,7; 85,2)	72,5 (59,1; 81,1)	76,9 (67,1; 85,5)	81,0 (66,7; 87,0)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} = 0,003$, $p_{1-3} = 0,001$, $p_{2,3} = 0,277$			
Характеристика пациентов, находившихся на стационарном лечении / Characteristics of inpatients				
Мужчины / Male, n (%)	33 801 (41,3)	10 042 (43,4)	16 059 (39)	7 700 (44,1)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Женщины / Female, n (%)	47 969 (58,7)	13 096 (56,6)	25 106 (61,0)	9 767 (55,9)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст пациентов, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	65,3 (56,2; 73,4)	62,6 (51,7; 70,9)	66,0 (56,1; 73,5)	67,5 (54,1; 75,9)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Длительность стационарного лечения, койко-день / Duration of inpatient treatment, bed-day, Me (Lq; Uq)	10,0 (7,0; 14,0)	11,0 (9,0; 15,0)	10,0 (7,0; 15,0)	9,0 (6,0; 13,0)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Умершие среди пациентов стационарного лечения / Number of deceased inpatients, n (%)	13 003 (15,9)	2 520 (10,9)	7 816 (20)	2 667 (15,3)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} = 0,041$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст умерших пациентов стационарного лечения, лет / Age of deceased inpatients, years, Me (Lq; Uq)	71,9 (64,3; 81,7)	70,9 (63,4; 80,5)	71,9 (64,6; 81,5)	73,2 (64,5; 83,2)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, из числа лиц стационарного лечения / Number of inpatients in ICU, n (%)	7 025 (8,6)	1 608 (6,9)	4 098 (9,9)	1 319 (7,5)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, лет / Age of patients in ICU, years, Me (Lq; Uq)	71,0 (63,3; 80,3)	70,3 (62,6; 80,1)	70,8 (63,4; 79,9)	72,4 (63,8; 82,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} = 0,285$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество умерших пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ / Number of deceased patients in ICU, n (%)	6 467 (92,0)	1 509 (93,8)	3 778 (92,2)	1 180 (89,5)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество пациентов, находившихся на ИВЛ, из числа лиц в ОРИТ / Number of patients in ICU receiving mechanical ventilation, n (%)	5 275 (75,1)	1 338 (83,2)	3 071 (74,9)	866 (65,6)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Возраст пациентов, находившихся на ИВЛ, лет / Age of patients receiving mechanical ventilation, years, Me (Lq; Uq)	70,8 (63,4; 80,2)	70,0 (62,5; 79,8)	70,6 (63,5; 79,7)	72,1 (64,6; 82,0)
	$p \leq 0,0001$, $p_{1,2} = 0,213$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество умерших пациентов, находившихся на ИВЛ / Number of deceased patients receiving mechanical ventilation, n (%)	5 006 (94,9)	1 269 (94,8)	2 911 (94,8)	826 (95,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Характеристика группы пациентов, отказавшихся от лечения / Characteristics of patients who declined treatment				
Мужчины / Male, n (%)	621 (47,6)	79 (47,6)	268 (49,0)	274 (46,4)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} = 0,797$			
Женщины / Female, n (%)	683 (52,4)	87 (52,4)	279 (51,0)	317 (53,6)
	$p < 0,0001$, $p_{1,2} < 0,0001$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2,3} = 0,120$			
Возраст пациентов, лет / Age, years, Me (Lq; Uq)	57,3 (38,9; 68,5)	58,6 (39,0; 68,6)	60,0 (42,2; 69,6)	54,3 (36,4; 67,7)
	$p = 0,004$, $p_{1,2} = 0,233$, $p_{1-3} = 0,266$, $p_{2,3} < 0,0001$			
Количество умерших пациентов среди отказавшихся от любого вида лечения / Number of deceased patients who declined treatment, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание: *ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.*
Note: *ICU – Intensive Care Unit.*

рована в 2020 г., практически с одинаковой частотой – в 2021 и 2022 гг. (15,6 против 40,4 и 44% соответственно, p < 0,0001). С учетом данных Росстата (численность населения Кемеровской области – Кузбасса в 2020–2022 гг.) распространенность НКИ в 2020 г. составила 2 593,1, в 2021 г. – 6 764,5, в 2022 г. – 7 468,8 случая на 100 тыс. населения в возрасте 18 лет и старше. Распространенность НКИ в зависимости от пола пациентов соответствовала общей тенденции регистра: среди заболевших преобладали лица женского пола (рис. 2). Так, в 2020–2022 г. доля лиц женского пола составила более половины всех заболевших (2020 г. – 58,6 против 41,4%, 2021 г. – 61,1 против 38,9%, 2022 г. – 61,8 против 38,2%, p < 0,0001). При анализе возраста больных необходимо отметить, что чаще (p < 0,0001) в 2022 г. регистрировали случаи заболевания среди более молодых пациентов – медиана возраста составила 50,1 (36,9; 64,7) года. В 2020 и 2021 гг. пациенты были старше на 5 и 6 лет соответственно (56,5 (42,8; 66,2) и 55,4 (39,2; 67,1) года) в сравнении с 2020 г.

Три четверти пациентов характеризовались легким течением НКИ, и данный тренд прослеживался в течение трех лет – с 2021 по 2023 гг. (от 71,8 до 85,1% пациентов). Максимальное количество лиц со средней степенью тяжести НКИ зарегистрировано в середине эпидемии (2021 г.), минимальное – в 2022 г., медиана составила 16,8% всех заболевших. К тяжелому течению заболевания отнесены 2,9% всех пациентов, при этом количество таких больных уменьшалось. Если в 2020 и 2021 гг. данная группа лиц составила 4%, то в 2022 г. таких пациентов было в 2,8 раза меньше (p < 0,0001). Аналогичная закономерность определена и для доли лиц с крайне тяжелом течением НКИ (2,8, 3,0 и 0,8% соответственно, p < 0,0001). Тяжесть течения НКИ нашла отражение и в условиях оказания медицинской помощи. Так, из всех включенных в данное исследование лиц три четверти участников лечились амбулаторно (75,9%), чуть меньше четверти пациентов (23,7%) были пролечены в условиях стационара, а 1 304 (0,4%) пациентов с НКИ вообще отказались от какого-либо вида лечения.

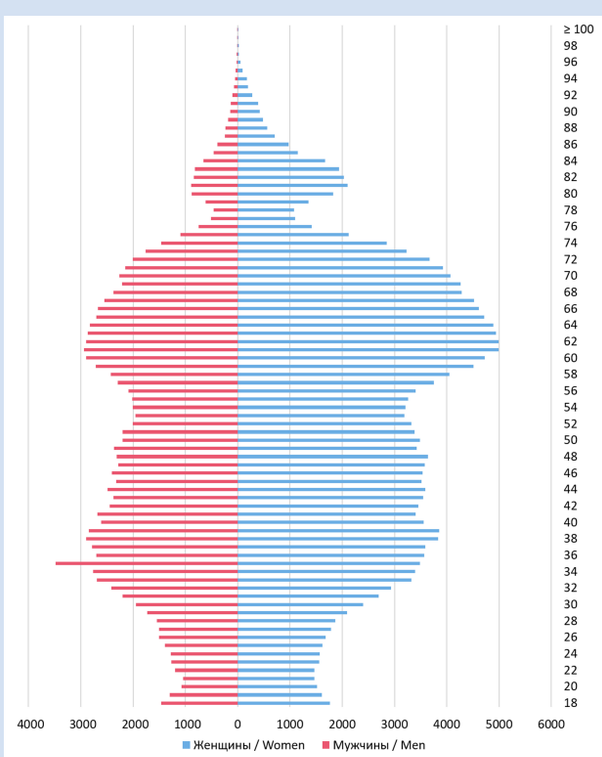


Рисунок 1. Половозрастной состав пациентов с НКИ старше 18 лет, n
Figure 1. Sex and age of patients with NCI over 18 years old, n

При анализе динамики вида получаемого лечения необходимо отметить снижение доли пациентов, лечившихся в стационаре, и увеличение доли лиц, пролеченных в условиях амбулаторно-поликлинического звена. Так, в 2020 г. были госпитализированы 43% больных НКИ, тогда как в 2021 г. – 29,6%, а в 2022 г. – лишь 11,5% (p < 0,0001). Обратная закономерность наблюдалась для пациентов, получивших лечение в амбулаторных условиях: если в 2020 г. их доля составляла 57%, то в 2021 и 2022 гг. – в 1,2 и 1,5 раза выше, что составило 70,4 и 88,5% соответственно (p < 0,0001). На протяжении трех лет доля отказавшихся от любого варианта лечения лиц оставалась стабильной: в первый год таких пациентов было статистически значимо меньше (p < 0,0001), 0,3%, в последующие годы статистически значимых различий не определено – доля таких пациентов составила 0,4% (p = 0,192).

За три анализируемых года умерли 13 465 (3,9%) больных НКИ старше 18 лет. Статистически значимо больше (p = 0,0001) зарегистрировано в 2021 г. (8 103 (5,8%)), в 2022 г. – 2 767 (1,8%) случаев, в 2020 г. – 2 595 (4,8%). С учетом данных Росстата о численности населения региона смертность от НКИ в 2020 г. составила 124,6, в 2021 г. – 392,5, в 2022 г. – 136 случаев на 100 тыс. населения Кузбасса в возрасте 18 лет и старше. В среднем за анализируемый период в 1,2 раза чаще умирали лица женского пола – 7 255 (53,9%) против 6 210 (46,1%) лиц мужского пола. Данная закономерность наблюдалась в 2021 г. (57,1 против 42,9%) и 2022 г. (50,3

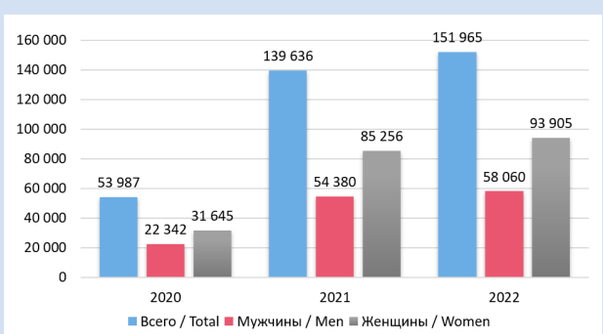


Рисунок 2. Численность пациентов с НКИ, n
Figure 2. Number of patients with NCI, n

против 49,7%), тогда как в 2020 г. зависимость была обратной (1 358 (52,4%) мужчин и 1 237 (47,6%) женщин). Медиана возраста умерших составила 72 (64,4; 81,8) года, причем с каждым последующим годом возраст умерших увеличивался (p = 0,0001). Так, в 2020 г. медиана составила 71 (63,4; 80,5) год, в 2021 г. – 72 (64,7; 81,6), в 2022 г. – 73,4 (64,5; 83,3). Необходимо отметить, что умершие по причине НКИ женщины в целом были старше мужчин на 3,6 года (в 2020 г. – на 3,2 года, в 2021 г. – на 3,5 года, в 2022 г. – на 4,9 года) (рис. 3).

За анализируемый период доля умерших в трудоспособном возрасте была в 5 раз ниже, чем лиц старше трудоспособного возраста (рис. 4). Данная тенденция сохранялась в течение трех лет, достигнув максимума 2022 г. (17,8 против 16,4 и 14,6% соответственно, p < 0,0001).

Характеристика пациентов с НКИ, находившихся на амбулаторном лечении

Всего амбулаторное лечение получили 262 514 человек. Медиана возраста представителей данной группы в целом за анализируемый период составила 48,6 (36,3; 62,4) года. В 2020 г. пациенты, проходившие амбулаторное лечение, были несколько старше (50,1 (38,6; 61,5) года; p = 0,000), тогда как в последующие годы пациенты были на два года моложе (48,7 (36,2; 62,6) и 48,1 (35,9; 62,4) года соответственно). Медиана продолжительности амбулаторного лечения составила 11 (7,0; 15,0) дней. Необходимо отметить, что если в 2020 и 2021 гг. лечение длилось 14–16 дней, то в 2022 г. его длительность была уже в два раза меньше: 16,0 (12,0; 22,0), 14,0 (11,0; 18,0), и 7,0 (6,0; 10,0) дней соответственно (p < 0,0001). С учетом общей закономерности регистра – доля лиц женского пола, получивших медицинскую помощь на амбулаторном этапе, составила 60%. За анализируемый период умерли 462 человека, что составило 0,2% всех пациентов, находившихся на амбулаторном лечении, без статистически значимых различий в 2021 и 2022 гг. Медиана возраста умерших больных составила 76,2 (66,7; 85,2) года. В первый год пандемии возраст умерших был статистически значимо меньше (72,5 (59,1; 81,1) года, p < 0,0001), чем в 2021 и 2022 гг. (76,9 (67,1; 85,5) и 81,0 (66,7; 87,0) год соответственно).

Характеристика пациентов с НКИ, находившихся на стационарном лечении

За анализируемый период стационарное лечение получили 81 770 пациентов с НКИ. При этом госпитализированные больные были на 16,7 года старше лиц, проходивших лечение в условиях амбулаторно-поликлинического звена. Так, медиана возраста составила 65,3 (56,2; 73,4) года, причем с каждым последующим годом госпитализированные пациенты были старше: в 2020 г. средний возраст госпитализированных пациентов составил 62,6 (51,7; 70,9) года, в 2021 г. – 66,0 (56,1;73,5), в 2022 г. – 67,5 (54,1; 75,9) (p < 0,0001). При этом срок госпитализации демонстрировал обратную зависимость: медиана составила 10,0 (7,0; 14,0) койко-дней (в 2020 г. – 11,0 (9,0; 15,0), в 2021 г. – 10,0 (7,0; 15,0), в 2022 г. – 9,0 (6,0; 13,0)). Если доля мужчин, получавших амбулаторное лечение, составила 38,2%, то среди госпитализированных – 41,3% (в 2020 г. соотношение мужчин и женщин 43,4 и 56,6%, в 2021 г. – 39,1 и 60,9%, в 2022 г. – 44,1 и 55,9%).

Среди лиц, находившихся на лечении в стационаре, умерли 13 003 (15,9%) пациентов с максимальным количеством в 2021 г. (7 816 (20%)) и минимальным в начале пандемии (2 520 (10,9%)). Если в начале пандемии среди умерших было статистически значимо больше пациентов более молодого возраста, то в последний ее год – более старшего (70,9 года в 2020 г. против 71,9 и 73,2 года в 2021 и 2022 гг. соответственно, p < 0,0001).

За три года в условии ОРИТ пролечены 7 025 пациентов с НКИ, что составило 2% всех заболевших лиц ≥ 18 лет и 8,6% лиц, получавших лечение в условии стационара. Медиана возраста данной группы лиц составила 71 (63,3; 80,3) года и статистически значимо не отличалась от возраста госпи-

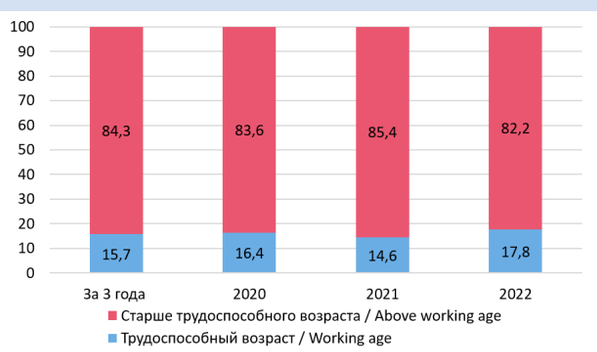


Рисунок 4. Доля умерших от НКИ пациентов в 2020–2022 гг. в зависимости от трудоспособного возраста, %
Figure 4. Proportion of patients who died from NCI in 2020–2022 by working age, %

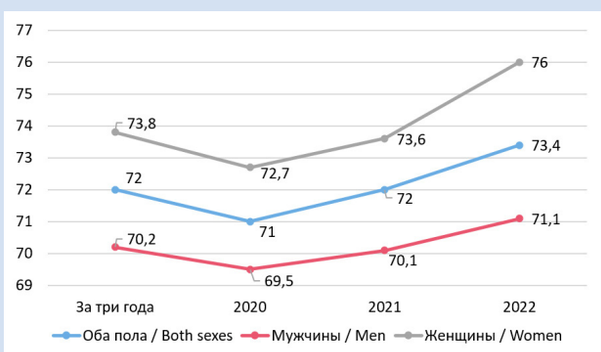


Рисунок 3. Возраст умерших от НКИ пациентов в 2020–2022 гг., лет (Me)
Figure 3. Age of patients who died from NCI in 2020–2022, years (Me)

тализированных пациентов. Необходимо отметить, что 75,1% (5 275 человек) пациентов, проходивших лечение в условии ОРИТ, находились на ИВЛ. Наибольшее количество было (из всех пациентов на ИВЛ) зарегистрировано в 2021 г. – 3 071 (58,2%), тогда как в 2020 и 2022 гг. их было в 2,3 (1 338 (25,4%)) и 3,4 (866 (16,4%)) раза соответственно меньше ($p < 0,0001$). Среди лиц, находившихся на лечении в ОРИТ, 6 467 (92%) умерли, чуть больше – 94,9% (5 006 человек) среди лиц, находившихся на ИВЛ. ЭКМО за анализируемый период проведена 7 пациентам, медиана возраста составила 66 (42,0; 74,0) лет. В данную группу вошли 3 мужчины и 4 женщины – несмотря на приводимую терапию, 5 из них умерло.

Характеристика пациентов с НКИ, отказавшихся от любого вида лечения

Из всех пациентов старше 18 лет отказались от лечения 1 304 пациента, медиана возраста составила 57,3 (38,9; 68,5) года. Наиболее молодые пациенты, отказавшиеся от лечения, были в 2022 г. – 54,3 (36,4; 67,7) года ($p < 0,0001$), тогда как медиана возраста отказавшихся в 2020 и 2021 гг. не различалась (58,6 (39,0; 68,6) и 60,0 (42,2; 69,6) лет соответственно). Соотношение женщин и мужчин составило 683 (52,4%) против 621 (47,6%), аналогичная закономерность прослеживалась в течение всего периода анализа. Доля лиц (от всех заболевших), отказавшихся от лечения, была сопоставима за анализируемый период: 166 (0,3%) человек в 2020 г., 547 (0,4%) и 591 (0,4%) человек в 2022 и 2023 гг. соответственно. Среди пациентов с НКИ, отказавшихся от любого лечения, случаев смерти не зарегистрировано.

Обсуждение

В представленном исследовании выполнен ретроспективный анализ 345 588 случаев подтвержденного диагноза НКИ (код по МКБ-10 U07.1 и U07.2), в возрасте 18 лет и старше, проживающих в Кемеровской области – Кузбассе и включенных в 2020–2022 гг. в Федеральный регистр лиц, больных COVID-19. Медиана возраста составила 53,2 (38,7; 66,0) года, больше половины лица были женского пола (61%), в полтора раза меньше (39%) было представителей мужского пола. Распространенность в 2020 г. составила 2 593,1, в 2021 г. – 6 764,5, в 2022 г. – 7 468,8 случая на 100 тыс. населения Кузбасса анализируемого возраста.

Чаще всего состояние пациентов расценивалось как удовлетворительное (78,3%), реже средней тяжести (16,8%), с одинаковой частотой как тяжелое (2,9%) и крайне тяжелое (2,0%). Степень тяжести больных НКИ определяла вид оказания медицинской помощи: большая доля лиц получала лечение амбулаторно, четверть пациентов – в условии стационарна. Необходимо отметить, что 0,4% пациентов с НКИ (медиана возраста 57,3 (38,9; 68,5) года) отказались от любого варианта лечения, причем доля лиц, отказавшихся от лечения, была одинаковой на протяжении пандемии.

В 2020–2023 гг. умерли 3,9% исследованных пациентов с НКИ. Наибольший удельный вес случаев зарегистрирован в 2021 г. (5,8%), наименьшее (1,8%) – в 2022 г. С учетом численности населения региона смертность от НКИ в 2020 г. составила 124,6 случая, в 2021 г. – 392,5, в 2022 г. – 136 на 100 тыс. населения. Медиана возраста умерших лиц составила 72 (64,4; 81,8) года, однако с каждым последующим годом возраст умерших лиц увеличивался. Умершие женщины были старше мужчин на 3,6 года. Случаев летальности среди больных НКИ, отказавшихся от любого варианта лечения, не зарегистрировано.

Значительная доля пациентов с НКИ получали амбулаторный вид медицинской помощи (262 514 (75,9%)). Медиана возраста данной категории пациентов составила 48,6 (36,3; 62,4) года. Медиана сроков амбулаторного лечения – 11 (7,0; 15,0) дней: при этом если в 2020 и 2021 гг. она составила 14–16 дней, то в 2022 г. – в два раза меньше. Среди амбулаторных пациентов 462 человека умерли, что составило 0,2% всех больных, находившихся на амбулаторном лечении. Медиана возраста умерших пациентов составила 76,2 (66,7; 85,2) года.

В течение трех анализируемых лет стационарное лечение получили 81 770 пациентов в возрасте 65,3 (56,2; 73,4) года; госпитализированные больные были на 16,7 года старше пациентов, пролеченных амбулаторно. Медиана сроков лечения в стационаре составила 10,0 (7,0; 14,0) койко-дней. Среди лиц, находившихся на лечении в стационаре, умерли 15,9%. В условии ОРИТ за анализируемый период лечение получили 7 025 пациентов, что составило 2% всех заболевших лиц ≥ 18 лет и 8,6% лиц, находившихся на стационарном лечении. Медиана возраста пациентов с НКИ в ОРИТ составила 71 (63,3; 80,3) года и статистически значимо не отличалась от возраста госпитализированных больных. Из числа пролеченных в ОРИТ 75,1% были на ИВЛ, статистически значимо больше данных случаев отмечено в 2021 г. Среди лиц, находившихся на лечении в ОРИТ, 92% умерли, несколько выше доля умерших лиц, находившихся на ИВЛ, – 94,9%. За период 2020–2022 гг. ЭКМО проведена 7 пациентам в возрасте 66 (42,0; 74,0) лет, 5 из которых, несмотря на терапию, умерли.

НКИ (высококонтагиозное заболевание, вызываемое коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2), создала чрезвычайные проблемы для мировой системы здравоохранения. По данным интернет-платформы Coronavirus Tracker (Worldometer), предоставлявшей наиболее точную

и своевременную общемировую статистику по НКИ, на 13 апреля 2024 г. в мире зарегистрировано 704 753 890 случаев COVID-19 (90 413 случаев на 1 млн жителей) с общим числом умерших 7 010 681 (8 994 на 1 млн населения). В России зафиксировано 24 910 387 случаев НКИ (165 454 на 1 млн жителей) с общим количеством умерших 402 756 (2 762 на 1 млн жителей). При этом распространенность НКИ в США в 2 раза превышает общероссийские данные (333 985 случаев на 1 млн жителей), в Великобритании – в 2,2 раза (363 666 случаев на 1 млн жителей), в Германии – в 2,8 раза (462 891 случаев на 1 млн жителей), во Франции – в 3,7 раза (612 013 случаев на 1 млн жителей). Аналогичная тенденция отмечается и при анализе случаев смертности: так, смертность от НКИ в США была выше, чем в России, в 1,3 раза (3 642 случая на 1 млн жителей), в Великобритании – в 1,2 раза (3 389 случаев на 1 млн жителей). Несмотря на большую распространенность COVID-19 во Франции (2 556 случаев на 1 млн жителей) и в Германии (2 182 случая на 1 млн жителей), показатели смертности в данных странах были ниже, чем в РФ, на 206 и 570 случаев соответственно [10].

Отсутствие научных публикаций, посвященных НКИ и основанных на анализе данных Федерального регистра лиц, больных COVID-19, за весь период пандемии в других регионах РФ, затрудняет сопоставление и обсуждение особенностей Кузбасса в разрезе клинико-демографических данных, оценку распространенности, заболеваемости, степени тяжести, вида оказания медицинской помощи и смертности по причине НКИ. В открытом доступе представлены исследования в регионах, охватывающие либо небольшой промежуток времени (год), либо когорту пациентов, получающих определенный вариант лечения, с определенной нозологией.

В публикации башкирских коллег [11] представлен анализ больных НКИ в Республике Башкортостан в 2020 и 2021 гг. на основе данных федерального регистра, при этом авторы продемонстрировали результаты с учетом различных возрастных диапазонов и статистики по каждому месяцу, однако не представили данные по анализируемым годам в целом, что затрудняет сопоставление полученных результатов. Авторы отметили, что заболеваемость в Республике Башкортостан в 2020 г. составила от 1,9 до 12,0 на 10 тыс. населения, в 2021 г. – от 7,1 до 50,5; смертность – от 0,10 до 1,5 на 100 тыс. населения в 2020 г. и от 1,07 до 25,14 в 2021 г. Чаще болели лица женского пола, что согласуется с нашими данными. Преобладание лиц женского пола среди заболевших отмечено во многих исследования и, вероятно, объясняется большей обращаемостью женщин за медицинской помощью, а также их большим количеством в целом. Средние сроки госпитализации были меньше, чем в Кемеровской области – Кузбассе, на 2,2 койко-дня в 2020 г. и 0,9 койко-дня в 2021 г. Если в Республике Башкортостан средний койко-день составил 8,8 и 9,1, то, по данным нашего регистра, сроки госпитализации были больше – 11 и 10 койко-дней соответственно.

Согласно данным О.В. Штыгашевой и коллег [12], в Республике Хакасия в 2020 г. зарегистрировано 17 552 случая НКИ по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19. Уровень заболеваемости в данном регионе составил 3 285,3 случая, уровень смертности – 45,3 случая на 100 тыс. населения, в Кемеровской области – Кузбассе за аналогичный период заболеваемость была несколько ниже (2 593,1 случая на 100 тыс. населения), но был в 2,7 раза выше уровень смертности (124,6 случая на 100 тыс. населения). Необходимо отметить, что коллегами выполнен анализ всех возрастных групп, тогда как в представленной нами работе расчеты и анализ проведены только с учетом взрослого населения Кузбасса (18 лет и старше).

В 2020 г. были опубликованы первые результаты Федерального регистра больных COVID-19 в Забайкальском крае [13]. Коллеги представили анализ 1 308 пациентов с НКИ (1 208 пациентов U07.1 и 100 пациентов U07.2), проходивших лечение в одной из медицинской организаций региона. Д.Н. Зайцев и соавторы отметили преобладание среди заболевших лиц женского пола (58,5 против 41,5%), кроме того, госпитализированные пациенты Забайкальского края были значительно моложе, чем больные, проходившие стационарное лечение в Кемеровской области – Кузбассе. Так, средний возраст женщин составил 41,9 ± 15,6 года, средний возраст мужчин – 39,3 ± 16,9 года, тогда как в представленных нами данных медиана возраста госпитализированных пациентов составила более 60 лет. Вероятно, это можно объяснить тем, что в начале пандемии не было четко разработанных методических рекомендаций по ведению данной категории пациентов и исходно всех направляли на госпитализацию. Более молодой возраст больных, вероятно, обусловлен небольшим объемом выборки. Потребность лечения в условии ОРИТ в Забайкальском крае составила 9,4% от госпитализированных с летальностью 24,1%. По данным кемеровского регистра, за три года анализа доля лиц, находившихся в ОРИТ, составила 8,6% (от 6,9 до 9,9%), данную группу составили пациенты старше 70 лет, но с более высокой летальностью – 92% от количества пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ, и 94,9% находившихся на ИВЛ. По доли умерших с учетом трудоспособного возраста различий не обнаружено. Так, в Забайкальском крае доля умерших лиц старше трудоспособного составила 83,4%, в трудоспособном возрасте – 16,6%. В Кузбассе (медиана за три года) данное соотношение составило 84,3 и 15,7% соответственно.

Авторы исследования, проведенного в Нижегородской области в 2021 г. [14] с участием 4 250 пациентов с НКИ, продемонстрировали схожесть гендерного распределения среди заболевших. Как и в нашей работе, большую долю регистра составили лица женского пола (68,1 против 54,1%). Соотношение пациентов по степени тяжести заболевания не различалось. Нижегородскими коллегами выявлено преоб¬ладание пациентов со средней степенью тяжести заболевания (54,1%), доля лиц с легким течением составила 38,2%, с тяжелой формой – 7,2%. Анализ данных регистра Кузбасса показал, что большая доля заболевших перенесла заболевание в легкой форме. Кроме того, определены различия в возрасте заболевших пациентов. Если среди жителей Нижегородской области пик заболеваемости приходился на лиц старше 65 лет, то в Кемеровской области медиана возраста составила 53,2 года. Летальность по данным нижегородского регистра составила 4,8% случаев, тогда как в Кузбассе данный показатель был на 0,9% ниже, составив за три года 3,9%. Однако необходимо отметить, что летальность за анализируемый нами период менялась в зависимости от года. Так, в первый год пандемии в Кузбассе летальность зарегистрирована на уровне 4,8%, во второй год – 5,8%, в третий год летальность составила лишь 1,8%. Отмечены различия и по срокам госпитализации: в Нижегородской области средний срок нахождения пациентов в стационаре составила 18,07 ± 9,81 дня, тогда как в Кемеровской области (за три года) – 10 (7,0; 14,0) дней. Возможно, выявленные различия обусловлены тем, что авторы анализировали средний срок нахождения в стационаре отдельно среди выписавшихся и умерших, тогда как в данной статье представлена медина сроков госпитализации всех пациентов с НКИ.

Н.И. Брико и соавторы [15] проанализировали 31 380 историй болезней пациентов в возрасте от 0 до 102 лет, госпитализированных в два стационара города Москвы за два года (2020–2022 гг.) с подтвержденным диагнозом НКИ. Возраст госпитализированных пациентов в анализируемых стационарах был меньше, чем в Кемеровском регионе, составив 53 (37–66) против 65,6 (56,2; 73,4) года. Представленные нами данные возраста госпитализированных пациентов сопоставимы с регистром Испании, объединившим данные 150 клиник (15 111 больных НКИ), где средний возраст обследованных составил 69,4 года [16]. Гендерное соотношение госпитализированных лиц было сопоставимо с нашими данными. Так, среди госпитализированных было 55,8% женщин и 44,2% мужчин (в Кузбассе 58,7 и 41,3% соответственно). Необходимо отметить, что потребность в госпитализации/переводе в ОРИТ у москвичей была на 0,7% ниже, чем у жителей Кузбасса и составила 7,9% (7,5–8,3%), при этом медиана возраста пациентов была сопоставима (жители Москвы – 70 (59–81) лет, жители Кузбасса – 71 (63,3; 80,3) год). По данным зарубежных авторов, доля пациентов, нуждающихся в лечении в ОРИТ, значительно варьирует – от 3,4% в Испании до 17% в Великобритании [15, 17, 18], что может быть обусловлено тяжестью больных, национальными руководствами по ведению данной когорты пациентов, а также их возрастом. Наблюдались различия и в возрасте умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении. Так, авторы приводят медианный возраст умерших 73 (65–83) года, тогда как в нашем исследовании медиана умерших пациентов была на 1,1 года ниже и составила 71,9 (64,3; 81,7) года.

Интересные результаты представлены специалистами ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России [19]. Анализ включал данные 28 714 человек в возрасте 35–74 лет из 15 регионов-участников многоцентрового эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ3», обследованных в 2020–2022 гг. Из генеральной выборки у 26,04% (n = 7 476) была верифицирована НКИ за последние 12 мес., из которых 30,7% (n = 1 725) были госпитализированы. Из числа госпитализированных 6,8% (n = 118) пациентов потребовалось проведение ИВЛ. В Кемеровской области доля лиц (за 3 года), прошедших стационарный вариант лечения, была ниже и составила 23,7% (от 11,5 до 43% в разные годы анализа), что, вероятно, обусловлено возрастом участников исследования (диапазон возраста больных по данным «ЭССЕ-РФ3» – 35–74 лет, по данным регистра Кузбасса – от 18 до 102 лет). При этом сопоставимыми были данные относительно лиц, которым была проведена ИВЛ, из количества госпитализированных пациентов, за три года данный показатель составил 6,45%.

Ограничения исследования. Представленное исследование является регистровым и напрямую связано с качеством заполнения данных (большое количество ответственных за внесение информации лиц, онлайн-заполнение регистра в период интенсивных нагрузок на медицинские учреждения). Кроме того, представленные показатели распространенности НКИ и смертности, обусловленной заболеванием, не совпадают с данными официальной статистики Росстата (связано с различными подходом к учету). Периодическое обновление версий Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» по классификации степени тяжести, причинам смерти и др. не находили к оперативному внесению соответствующих изменений в регистре. С учетом представленных деперсонифицированных данных невозможно было оценить первичную заболеваемость, так как

не исключены повторные случаи заболевания НКИ лицами, ранее перенесшими COVID-19.

Заключение

Проведенное исследование позволило систематизировать данные о половозрастных данных, эпидемиологических, клинических особенностей течения НКИ, а также аспектов оказания медицинской помощи данной когорте пациентов в Кемеровской области – Кузбассе в 2020–2022 гг. по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19. Полученные результаты могут быть использованы для рационального использования ресурсов регионального здравоохранения.

Благодарность

Министерству здравоохранения Кузбасса, сотрудникам государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасский медицинский информационно-аналитический центр имени Зельковича Романа Моисеевича», а также всем медицинским сотрудникам (врачам, медицинским сестрам, регистраторам), занимавшимся ведением и заполнением Федерального регистра лиц, больных COVID-19.

Конфликт интересов

Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.С. Гофман заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.В. Груздева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Т.А. Трушкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Садовников заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование проведено 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».

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Гофман Людмила Сергеевна, врач-пульмонолог государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6867-5694

Цыганкова Дарья Павловна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6136-0518

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Author Information Form

Bazdyrev Evgeny D., PhD, Head of the Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3023-6239

Gofman Liudmila S., Pulmonologist at the State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6867-5694

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

Kashtalap Vasily V., PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Gruzdeva Olga V., PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Homeostasis Research at the Department of Experimental Medicine, the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7780-829X

Трушкина Татьяна Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, клинико-диагностической лаборатории федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4145-088X

Садовников Артур Владимирович, врач-кардиолог инфарктного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7944-2199

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

Trushkina Tatyana A., doctor of clinical laboratory diagnostics, clinical diagnostic laboratory, the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-4145-088X

Sadovnikov Artur V., Cardiologist at the Department of Myocardial Infarction, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7944-2199

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

2. Актуальная эпидемическая ситуация в России и мире. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (дата обращения 20.05.2024)

3. Статистика распространения коронавируса в России на сегодня. Режим доступа: https://coronavirus-monitor.info/country/russia/ (дата обращения 20.05.2024)

4. McCall B. Different Variants May Cause Different Long COVID Symptoms: Study. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/970982?reg=1 (accessed 20.05.2024)

5. El-Shennawy L., Hoffmann A.D., Dashzeveg N.K., McAndrews K.M., Mehl P.J., Cornish D., Yu Z., Tokars V.L., Nicolaescu V., Tomatsidou A., Mao C., Felicelli C.J., Tsai C.F., Ostiguin C., Jia Y., Li L., Furlong K., Wysocki J., Luo X., Ruivo C.F., Batlle D., Hope T.J., Shen Y., Chae Y.K., Zhang H., LeBleu V.S., Shi T., Swaminathan S., Luo Y., Missiakas D., Randall G.C., Demonbreun A.R., Ison M.G., Kalluri R., Fang D., Liu H. Circulating ACE2-expressing extracellular vesicles block broad strains of SARS-CoV-2. Nat Commun. 2022;13(1):405. doi: 10.1038/s41467-021-27893-2

6. Hoteit R., Yassine H.M. Biological Properties of SARS-CoV-2 Variants: Epidemiological Impact and Clinical Consequences. Vaccines (Basel). 2022;10(6):919. doi: 10.3390/vaccines10060919

7. Маркова Т.Н., Стас М.С. Влияние инновационных сахароснижающих препаратов на течение и исход COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2024;27(2):174-184. doi: 10.14341/DM13106

8. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.03.2020 № 373 "Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распро-

странения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Москва : Правительство Российской Федерации, 2020. 9 с.

9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035

10. Reported cases and deaths by country or territory. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus/ (accessed 12.07.2024)

11. Исмагилов Р.Р., Билалов Ф.С., Шарафутдинов М.А., Гильманов А.Ж., Еникеева Д.Р., Сквирская Г.П. Анализ медико-социальных аспектов новой коронавирусной инфекции в республике Башкортостан за 2020-2021 гг. Социальные аспекты здоровья населения. 2022;68(4). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-3

12. Штыгашева О.В., Агеева Е.С., Пронькина К.В., Пузакова З.Ю. Эпидемиологические тренды и структура пациентов с COVID-19 в республике Хакасия в 2020 году. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021;13(4):59-74. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-59-74

13. Шаповалов Ю.К. Особенности лабораторных маркеров состояния гемодинамики у пациентов средней и тяжелой степени течения COVID-19. Фундаментальная и клиническая медицина. 2022;7(4):45-50. doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50

14. Федотов В.Д., Туличев А.А., Федотова О.О., Добротина И.С., Шакурова Д.Н. Пандемия новой коронавирусной инфекции: опыт первой волны в Нижегородской области. Вестник современной клинической медицины. 2021;14(2):39-45. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(2).39-45

15. Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., Проценко Д.Н., Глазовская Л.С., Гостищев Р.В., Салтыкова Т.С., Чернявская О.П., Поздняков А.А., Лабанович В.В., Канеев А.И. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):287-299. doi: 10.36233/0372-9311-272

16. Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Акимкин В.Г., Андреенко Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Загребельный А.В., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Кудряшов Е.В., Кляшторный В.Г., Смирнов А.А., Фомина В.С. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2727

17. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., Álvarez-Sala R., Monserrat-Villatoro J., Quintana M., Figueira J.C., Torres Santos-Olmo R.M., García-Rodríguez J., Martín-Vega A., Buño A., Ramírez E., Martínez-Alés G., García-Arenzana N., Núñez M.C., Martí-de-Gracia M., Moreno Ramos F., Reinoso-Barbero F., Martin-Quiros A., Rivera Núñez A., Mingorance J., Carpio Segura C.J., Prieto Arribas D., Rey Cuevas E., Prados Sánchez C., Rios J.J., Hernán M.A., Frías J., Arribas J.R.; On Behalf Of The Covid Hulp Working Group. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. J Clin Med. 2020;9(6):1733. doi: 10.3390/jcm9061733

18. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read J.M., Dondelinger F., Carson G., Merson L., Lee J., Plotkin D., Sigfrid L., Halpin S., Jackson C., Gamble C., Horby P.W., Nguyen-Van-Tam J.S., Ho A., Russell C.D., Dunning J., Openshaw P.J., Baillie J.K., Semple M.G.; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985

19. Муромцева Г.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Филичкина Е.М., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Карамнова Н.С., Котова М.Б., Максимов С.А., Швабская О.Б., Ивлев О.Е., Зеленина А.А., Гоманова Л.И., Яровая Е.Б., Концевая А.В., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Каштанова Д.А., Гусакова М.С., Драпкина О.М. Доля лиц, перенесших COVID-19 в 2020-2022 годы в российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ3). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3852. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3852

REFERENCES

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

2. Aktual'naya epidemicheskaya situaciya v Rossii i mire. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php (accessed 20.05.2024) (In Russian)

3. Statistika rasprostraneniya koronavirusa v Rossii na segodnya. Available at: https://coronavirus-monitor.info/country/russia/ (accessed 20.05.2024) (In Russian)

4. McCall B. Different Variants May Cause Different Long COVID Symptoms: Study. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/970982?reg=1 (accessed 20.05.2024)

5. El-Shennawy L., Hoffmann A.D., Dashzeveg N.K., McAndrews K.M., Mehl P.J., Cornish D., Yu Z., Tokars V.L., Nicolaescu V., Tomatsidou A., Mao C., Felicelli C.J., Tsai C.F., Ostiguin C., Jia Y., Li L., Furlong K., Wysocki J., Luo X., Ruivo C.F., Batlle D., Hope T.J., Shen Y., Chae Y.K., Zhang H., LeBleu V.S., Shi T., Swaminathan S., Luo Y., Missiakas D., Randall G.C., Demonbreun A.R., Ison M.G., Kalluri R., Fang D., Liu H. Circulating ACE2-expressing extracellular vesicles block broad strains of SARS-CoV-2. Nat Commun. 2022;13(1):405. doi: 10.1038/s41467-021-27893-2.

6. Hoteit R., Yassine H.M. Biological Properties of SARS-CoV-2 Variants: Epidemiological Impact and Clinical Consequences. Vaccines (Basel). 2022;10(6):919. doi: 10.3390/vaccines10060919

7. Markova T.N., Stas M.S. The impact of innovative glucose-lowering drugs on the course and outcome of COVID-19 in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2024;27(2):174-184. doi: 10.14341/DM13106 (In Russian)

8. Postanovlenie Pravitel'stva Rossijskoj Federacii ot 31.03.2020 № 373 "Ob utverzhdenii Vremennyh pravil ucheta informacii v celyah predotvrashcheniya rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". Moskva : Pravitel'stvo Rossijskoj Federacii, 2020. 9 p. (In Russian)

9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-123. doi: 10.14341/DM13035 (In Russian)

10. Reported cases and deaths by country or territory. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus/ (accessed 12.07.2024)

11. Ismagilov R.R., Bilalov F.S., Sharafutdinov M.A., Gil'manov A.Zh., Enikeeva D.R., Skvirskaya G.P. Analysis of medical and social aspects of the new coronavirus infection in the republic of Bashkortostan in 2020-2021. Social aspects of population health. 2022;68(4). doi: 10.21045/2071-5021-2022-68-4-3 (In Russian)

12. Shtygasheva O.V., Ageeva E.S., Pronykina K.V., Puzakova Z.Yu. Epidemiological trends and structure of COVID-19 patients in the republic of Khakasia in 2020. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021;13(4):59-74. doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-59-74 (In Russian)

13. Shapovalov Yu.K. Biomarkers of hemodynamic status in patients with moderate and severe COVID-19. Fundamental and Clinical Medicine. 2022;7(4):45-50. doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-4-45-50 (In Russian)

14. Fedotov V.D., Tulichev A.A., Fedotova O.O., Dobrotina I.S., Shakurova D.N. Coronavirus Pandemic: experience of the first wave in the Nizhny Novgorod region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021;14(2):39-45. doi: 10.20969/VSKM.2021.14(2).39-45 (In Russian)

15. Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., Protsenko D.N., Glazovskaya L.S., Gostishchev R.V., Salty-kova T.S., Chernyavskaya O.P., Pozdnyakov A.A., Labanovich V.V., Kaneev A.I. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2022;99(3):287-299. doi: 10.36233/0372-9311-272 (In Russian)

16. Drapkina O.M., Karpov O.E., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Akimkin V.G., Andrenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Zagrebelny A.V., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Kudryashov E.V., Klyashtorny V.G., Smirnov A.A., Fomina V.S. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2727 (In Russian)

17. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., Álvarez-Sala R., Monserrat-Villatoro J., Quintana M., Figueira J.C., Torres Santos-Olmo R.M., García-Rodríguez J., Martín-Vega A., Buño A., Ramírez E., Martínez-Alés G., García-Arenzana N., Núñez M.C., Martí-de-Gracia M., Moreno Ramos F., Reinoso-Barbero F., Martin-Quiros A., Rivera Núñez A., Mingorance J., Carpio Segura C.J., Prieto Arribas D., Rey Cuevas E., Prados Sánchez C., Rios J.J., Hernán M.A., Frías J., Arribas J.R.; On Behalf Of The Covid Hulp Working Group. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. J Clin Med. 2020;9(6):1733. doi: 10.3390/jcm9061733

18. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K.A., Read J.M., Dondelinger F., Carson G., Merson L., Lee J., Plotkin D., Sigfrid L., Halpin S., Jackson C., Gamble C., Horby P.W., Nguyen-Van-Tam J.S., Ho A., Russell C.D., Dunning J., Openshaw P.J., Baillie J.K., Semple M.G.; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985

19. Muromtseva G.A., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Filichkina E.M., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Karamnova N.S., Kotova M.B., Maksimov S.A., Shvabskaya O.B., Ivlev O.E., Zelenina A.A., Gomanova L.I., Yarovaya E.B., Kontsevaya A.V., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva Z.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Khudyakova A.D., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radzhabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Kashtanova D.A., Gusakova M.S., Drapkina O.M. Proportion of COVID-19 survivors in 2020-2022 in the Russian population (according to the ESSE-RF3 study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3852. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3852 (In Russian)

Для цитирования: *Баздырев Е.Д., Гофман Л.С., Цыганкова Д.П., Каштапап В.В., Груздева О.В., Трушкина Т.А., Садовников А.В., Артамонова Г.В. Характеристика взрослых пациентов Кемеровской области – Кузбасса, перенесших COVID-19 (по данным Федерального регистра лиц, больных COVID-19). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 62-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-62-76*

To cite: *Bazdyrev E.D., Goffman L.S., Tsygankova D.P., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V., Trushkina T.A., Sadovnikov A.V., Artamonova G.V. Characteristics of adult patients who suffered from COVID-19 in the Kemerovo region – Kuzbass (according to the Federal Registry of COVID-19 patients). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 62-76. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-62-76*

УДК 616-77:577.11:59.085
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89

ВЫБОР ПОЛИМЕРА ДЛЯ ПОКРЫТИЯ СТЕНТ-ГРАФТА С ПОЗИЦИИ БИОСОВМЕСТИМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ БИОДЕГРАДАЦИИ

А.Р. Шабаев, А.Ю. Каноныкина, Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Стенты с покрытием, или стент-графты, широко применяются в эндоваскулярной хирургии при закрытии перфораций, диссекций и аневризм артерий, а также при стентировании артерий с рыхлыми атеросклеротичными бляшками с целью снижения риска эмболий и инсультов. Материал покрытия стентов играет важную роль в профилактике ранних тромбозов и рестенозов стент-графтов. Биодеградируемые полимеры демонстрируют преимущества перед небиоразлагаемыми, так как не остаются в тканях пациента на длительный срок и не поддерживают хроническое воспаление. Изучение динамики и особенности биодеградации полимерного покрытия может дать информацию о его пригодности и безопасности в составе стент-графта.

Цель	Скрининг потенциально подходящих для покрытия стент-графта полимеров с оценкой биосовместимости и динамики биодеградации в эксперименте *in vivo*.
Материалы и методы	Покрытие на стент наносили методом электроспиннинга из раствора полимеров: поликапролактон (PCL), полидиоксанон (PDO), полилактид-со-капролактон (PLA/PCL) с соотношением лактида и капролактона – 70:30, полилактид-со-гликолид (PLGA) с соотношением лактида и гликолида – 50:50. В качестве растворителя использовали хлороформ (CHCl3) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол (HFP). В качестве контроля – полимерную мембрану Gore-Tex из политетрафторэтилена (ePTFE). С целью оценки биосовместимости и динамики биодеградации *in vivo* исследуемые полимерные образцы были имплантированы подкожно крысам-самцам линии Wistar на сроки 7 и 14 сут, 1, 2, 3 и 6 мес. После эксплантации все образцы были изучены гистологически.
Результаты	В первые 14 сут после имплантации на все полимерные образцы развилась умеренная воспалительная реакция. Материал PTFE отделялся от окружающих тканей тонкой упорядоченной фиброзной капсулой, что подтверждает его удовлетворительные биосовместимые свойства. Пористая структура мембран PCL активно заполнялась фибробластами, образцы были плотно интегрированы в окружающие ткани. PLA/PCL деградировал с образованием крупных фрагментов. Композитный полимер PLA/PCL/PDO деградировал с образованием мелких фрагментов, которые были прочно интегрированы с фиброзной капсулой. Мембраны PLGA продемонстрировали высокие темпы деградации: через 3 мес. после имплантации были обнаружены фрагменты мембран, через 6 мес. образцы полностью деградировали.
Заключение	Результаты оценки биосовместимости и биодеградации *in vivo* свидетельствуют о том, что наиболее перспективными для создания стен-графта являются PCL, PLGA и композитный полимер PLA/PCL/PDO. С целью окончательного выбора полимера необходима дальнейшая оценка биосовместимости и деградации полимерного покрытия при имплантации стент-графтов в артериальное русло крупных лабораторных животных.

Ключевые слова Стент-графт • Биодеградируемые полимеры • Биосовместимость • Биодеградация

Поступила в редакцию: *08.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *05.09.2024;* ***принята к печати:*** *28.10.2024*

Для корреспонденции: *Юлия Александровна Кудрявцева, kudryavtseva_yulia@list.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Yulia A. Kudryavtseva, kudryavtseva_yulia@list.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

SELECTION OF POLYMER FOR STENT-GRAFT COATING IN TERMS OF BIOCOMPATIBILITY AND BIODEGRADATION CHARACTERISTICS

A.R. Shabaev, A.Yu. Kanonykina, L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, Yu.A. Kudryavtseva

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

Highlights

• Coated stents or stent-grafts are widely used in endovascular surgery to close arterial perforations, dissections and aneurysms, as well as in stenting of arteries with loose atherosclerotic plaques in order to reduce the risk of emboli and strokes. The material of stent coating is of great importance in the prevention of early thrombosis and restenosis of stent grafts. Biodegradable polymers have an advantage over non-biodegradable polymers because they do not remain in the patient's tissues for a long period of time and do not cause chronic inflammation. The study of the dynamics and biodegradation characteristics of polymer coating can provide information about its suitability and safety in the stent graft.

Aim	To screen potentially suitable polymers for stent-graft coating with the following assessment of biocompatibility and biodegradation dynamics in an *in vivo* experiment.
Methods	The coating was applied on the stent by electrospinning from a solution of polymers: Polycaprolactone (PCL); polydioxanone (PDO); polylactide-co-caprolactone (P(LA/CL)) with lactide: caprolactone ratio – 70:30; polylactide-co-glycolide (PLGA) with lactide: glycolide ratio – 50:50. Chloroform (CHCl3) and 1,1,1,1,3,3,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFP) were used as a solvent. Gore-Tex polymer membrane made of polytetrafluoroethylene (ePTFE) was used as control. In order to evaluate biocompatibility and biodegradation dynamics *in vivo*, the studied polymeric samples were implanted subcutaneously in male Wistar rats for periods of 7 and 14 days, 1, 2, 3 and 6 months. After explantation all samples were studied histologically.
Results	14 days after implantation a moderate inflammatory reaction developed on all polymer specimens. The PTFE material was separated from the surrounding tissues by a thin ordered fibrous capsule, confirming its satisfactory biocompatible properties. The porous structure of PCL membranes was filled by fibroblasts and the specimens were tightly integrated into the surrounding tissues. P(LA/CL) degrades with the formation of large fragments. The composite polymer P(LA/CL)/PDO degraded to form small fragments that are tightly integrated with the fibrous capsule. PLGA membranes showed high rates of degradation – membrane fragments were detected 3 months after implantation, after 6 months the samples were completely degraded.
Conclusion	The results of biocompatibility and biodegradation assessment *in vivo* indicate that the most promising polymers for stent-graft creation are PCL, PLGA and composite polymer P(LA/CL)/PDO. In order to finalize the choice of polymer, it is necessary to conduct further studies to assess the biocompatibility and degradation of polymer coating during implantation of stent-grafts into the arterial bed of large laboratory animals.

Keywords Stent-graft • Biodegradable polymers • Biocompatibility • Biodegradation

Received: *08.08.2024;* ***received in revised form:*** *05.09.2024;* ***accepted:*** *28.10.2024*

Список сокращений

PCL	– поликапролактон	PLGA	– поли(D, L-лактид/гликолид)сополимер
PGA	– полигликолевая кислота	PLLA	– поли-L-молочная кислота
PDO	– полидиоксанон	PTFE	– политетрафторэтилен
PLA/PCL	– полилактид-со-капролактон		

Введение

С развитием рентгенэндоваскулярных технологий в настоящее время наблюдается неуклонный рост количества операций с использованием стентов и стент-графтов с целью реваскуляризации миокарда [1] брахиоцефальных [2], интра- и экстракраниальных артерий [3], артерий нижних конечностей [4] и висцеральных артерий [5].

Чрескожное коронарное вмешательство при атеросклеротическом поражении коронарных артерий предполагает использование баллонной ангиопластики и/или имплантацию стента, которые в редких случаях приводят к перфорации артерий (до 0,7%) [6]. Частота данного типа осложнений достигает 2,9% при вмешательствах на хронических окклюзиях коронарных артерий, сильной извитости артерий либо наличии кальцификатов в ее стенке [7]. Перфорации коронарных артерий сопряжены с высоким риском смертности (до 10,7%) и являются частой причиной тампонады сердца. В случае такого осложнения необходимо быстро и безопасно закрыть перфорацию, например с применением стента с покрытием [8].

Стентирование каротидных артерий широко применяют в лечении и профилактике инсультов [9], особенно актуальна данная процедура у пациентов высокого риска, поскольку позволяет уменьшить количество послеоперационных осложнений и ускорить сроки реабилитации при цереброваскулярных заболеваниях. Тем не менее до 9,3% процедур каротидного стентирования имеют осложнения, в том числе перфорации сонной артерии [10]. Помимо этого, с целью снижения риска дистальных эмболий фрагментами тромбов и атероматозных масс некоторые исследователи считают, что лучшие результаты могут быть получены при применении стентов с закрытой ячейкой (более плотным плетением) [11].

Сосудистые хирурги все чаще делают выбор в пользу эндоваскулярного лечения поражений артерий аорто-подвздошного сегмента с целью снижения травматичности операции [4]. Процедура стентирования применяется в случаях диссекции артерии либо для закрытия области аневризмы [4, 12]. С этой целью также эффективно применение покрытых стентов, или стент-графтов.

Нередко стенты с покрытием используют для остановки послеоперационного кровотечения из культи печеночной артерии или гастродуоденальной артерии после хирургического вмешательства на поджелудочной железе. Данное осложнение редкое, но потенциально опасное для жизни: смертность может достигать 10–40% [5].

В настоящее время в клинической практике применяют различные конструкции стент-графтов [13]. В качестве покрытия используют ePTFE (Jostent, Symbiot, Nuvasc, BeGraft) [14, 15], перикард лошади (Aneugraft) [16] и покрытие из полиуретана, наносимое методом электроспиннинга (PK Papyrus), последнее обладает высокой гибкостью и биосовместимостью [17]. Однако все перечисленные покрытия выполнены из небиодеградируемых материалов и остаются в артерии на протяжении всей жизни пациента, что может приводить к хронической воспалительной реакции на инородное тело и, как следствие, к тромбозу или стенозу стент-графта [15]. Биологические ткани, в частности консервированный ксеноперикард, подвержены риску кальцификации [18], что в итоге может спровоцировать тромбоз или эмболию. C. Wu и коллеги [19] предложили использовать для покрытия стентов сополимер полилактид-со-капролактон (PLA/PCL) в сочетании с гепарином, что позволило бы снизить риск острого тромбоза конструкции, однако данных о применении указанных изделий в клинической практике нет.

Биодеградируемые полимеры могут решить вышеперечисленные проблемы. Спектр биодеградируемых полимеров разнообразен – от полученных в результате химического синтеза до имеющих натуральное происхождение [20]. Отличаются биодеградируемые полимеры и сроками биодеградации. Для закрытия перфорации артерии требуются полимеры, обладающие высокой биосовместимостью с короткими сроками биодеградации и, что немаловажно, деградирующие равномерно, без риска попадания фрагментов полимера в кровоток. Оценить биосовместимость и динамику биодеградации полимерного покрытия при разработке стент-графтов можно в экспериментах на лабораторных животных путем подкожной имплантации и последующего гистологического изучения эксплантированных образцов.

Наиболее часто используемыми при изготовлении изделий медицинского назначения, хорошо исследованными и безопасными являются следующие одобренные FDA биодеградируемые полимеры: поли-L-молочная кислота (PLLA), полигликолевая кислота (PGA), поли(D, L-лактид/гликолид) сополимер (PLGA), поликапролактон (PCL) и полидиоксанон (PDO). На их основе изготавливают биорезорбируемые сосудистые стенты, тканеинженерные сосудистые заменители, шовный материал и клапаны сердца [21]. Необходимые характеристики полимерного покрытия сосудистого стента – биосовместимость, быстрая и безопасная деградация. Все вышеперечисленное стало основой выбора полимеров для настоящего исследования.

Цель данного исследования – скрининг потенциально подходящих для покрытия стент-графта полимеров с оценкой биосовместимости и динамики биодеградации в эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы

Для покрытия стента применяли различные полимеры и сополимеры: PCL с молекулярной массой (Mn) 80 000 (440744, Sigma-Aldrich, США), PDO (901020, Sigma-Aldrich, США), PLA/PCL с соотношением лактида и капролактона – 70:30 (Corbion, Германия), PLGA с молекулярной массой (Mw) 30 000–60 000 и соотношением лактида и гликолида – 50:50 (26780-50-7, Sigma-Aldrich, США). В

качестве растворителя использовали хлороформ (CHCl3), чистота ≥ 99,8% (АО «Вектон», Россия) и гексафторопропанол (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол, HFP), чистота ≥ 99,8% (27880-0010, Sigma-Aldrich, США). В качестве контрольного материала применяли полимерную мембрану Gore-Tex (Cardiovascular Patch GORE-TEX®, W. L. Gore & Associates, Inc., США), изготовленную из расширенного политетрафторэтилена (ePTFE), поскольку в отношении использования данного материала в качестве покрытия стентов накоплен наибольший опыт [14, 15].

Изготовление полимерных мембран

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 100 об/мин штифта диаметром 8 мм. Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см. Все эксперименты проводили при комнатной температуре и относительной влажности воздуха около 30%. Концентрации растворов, растворитель и время изготовления каждой мембраны были подобраны экспериментально, исходя из требуемой толщины (80–100 мкм) и качества формирования волокон. Параметры процесса для каждого образца полимерного материала определены экспериментально (табл. 1).

Оценка биосовместимости и динамики биодеградации in vivo

С целью оценки биосовместимости и динамики биодеградации *in vivo* исследуемые полимерные образцы были имплантированы подкожно крысам-самцам линии Wistar (масса животных 90–100 г). Все хирургические манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным наркозом изофлурана в условиях чистой операционной согласно межгосударственному стандарту ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», а также с соблюдением ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур».

Таблица 1. Параметры, используемые при изготовлении полимерных мембран методом электроспиннинга
Table 1. Parameters used in the fabrication of polymer membranes by electrospinning

Полимер / Polymer	PCL	PLA/PCL	PLA/PCL/PDO	PLGA
Растворитель / Solvent	CHCl3	HFP	HFP	HFP
Концентрация / Concentration, %	15	15	10/5	30

Образцы биоматериала размером 0,6 × 0,6 см предварительно подвергали стерилизации этилен оксидом, а непосредственно перед имплантацией помещали в стерильный 0,9% раствор NaCl. Шерстяной покров на спине животных тщательно выбривали, область имплантации обрабатывали кожным антисептиком. Затем каждому животному в асептических условиях из отдельных разрезов длиной 0,5 мм справа и слева вдоль позвоночника формировали по 5 подкожных карманов (по 3 слева и 2 справа от позвоночника). В каждый их них в строгой последовательности имплантировали подготовленные образцы. После чего разрез зашивали не рассасывающимся полиэфирным шовным материалом лавсан 4.0 (ООО «Линтекс», Россия). Всего было прооперировано по 6 животных на каждый срок наблюдения (всего имплантировано 180 образцов – по 30 образцов каждой группы).

Эксплантирование образов производили через 7 и 14 сут для оценки реакции окружающих тканей на имплантацию образцов (биосовместимость) и через 1, 2, 3 и 6 мес. для изучения динамики деградации полимерных образцов. Имплантаты вырезали вместе с образовавшейся капсулой и около 5 мм окружающих неизменных мягких тканей.

Для сохранения прижизненной структуры полученные образцы фиксировали в 10% забуференном формалине (B06-001/L, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) не менее 24 ч. Далее образцы промывали водопроводной водой в течение 4 ч и дегидратировали в этаноле (Кемеровская фармацевтическая фабрика) возрастающей концентрации (70, 80, 95%) и в 100% дегидратирующем растворе «Изопреп» (HP-IS-AL05, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) по 1 ч в каждой концентрации, пропитывали в трех сменах парафина «Гистомикс Экстра» (по 1 ч в каждой смене при 60 °С, 10342, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и далее заключали в тугоплавкий парафин «Мистер Вакс Экстра» (01-007, ООО «ЭргоПродакшн», Россия). Готовые парафиновые блоки резали с помощью ротационного микротома (HM 325, Thermo Fisher Scientific, США) толщиной 5 мкм (по 6 срезов на стекло) и высушивали на нагревательном столике («МИКРОСТАТ-30/80», ООО «КБ ТЕХНОМ», Россия) при температуре 50 °С. Структурные изменения полимерных материалов и окружающих тканей оценивали посредством окрашивания гематоксилином Джилла (HK-G0-BD05, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) и спиртовым эозином (HK-ES-BL01, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) согласно протоколу: депарафинизация в ксилоле (1330-20-7, АО «ЭКОС-1», Россия) – 3 смены по 5 мин; отмывка от ксилола 95% этанолом – 3 смены по 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание гематок-

силином Джилла – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; подсинение в проточной водопроводной воде – 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание эозином – 2 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; дегидратация в 95% этаноле – 3 смены по 5 мин; просветление в ксилоле – 3 смены по 5 мин; заключение в монтирующую среду «Витрогель» (HM-VI-A250, ООО «ЭргоПродакшн», Россия) под покровное стекло.

Готовые стекла цифровизовали на слайд-сканере Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

Оценка биосовместимости полимерных мембран in vitro

Имплантации любого материала в ткани живого организма сопровождается воспалительной реакцией, и выраженность данной реакции зависит от свойств материала: химического состава, физических параметров, размера и структуры поверхности и т. п. [22]. Помимо этого, воспалительную реакцию вызывает и само хирургическое вмешательство – травмирование окружающих тканей. Воспалительная реакция подразделяется на острую, длится от нескольких часов до несколько дней, и хроническую, продолжительностью несколько месяцев. Поскольку любой имплантируемый материал является для живого организма инородным телом, то организм в первые часы и дни отделяет этот материал от окружающих тканей путем формирования фиброзной капсулы. По толщине фиброзной капсулы, а также количеству мигрирующих в зону имплантации клеток иммунного ряда – лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, гигантских клеток инородного тела – можно судить о биосовместимых свойствах имплантируемого материала. Именно при развитии воспалительного процесса закладывается будущий характер взаимодействия имплантата с организмом.

Макроскопическая оценка образцов в процессе эксплантации из тканей лабораторных животных показала различия между группами полимеров: образцы PTFE и PCL вызывали минимальную воспалительную реакцию – «ложе» после удаления образца было чистое, без признаков васкуляризации и кровоизлияний. После удаления образцов групп PLGA и PLA/PCL отмечали значительную васкуляризацию «ложа», умеренную воспалительную реакцию. У образцов PLA/PCL/PDO отсутствовала интеграция с окружающими тканями, образцы отделялись от фиброзной капсулы при извлечении.

Микроскопическое изучение эксплантированных через 7 сут полимерных образцов показало, что пластины PTFE окружены тонкой соединительно-тканной капсулой (рис. 1), местами компактной (толщина 20–30 мкм), местами рыхлой (до 60 мкм). При увеличении заметно, что края полимера свободны от капсулы, не срастались с ней. В толще капсулы наблюдали фибробласты, макрофаги, единичные нейтрофилы, что свидетельствует об умеренной воспалительной реакции. Частично фибробласты мигрировали в поры пластины PTFE, поскольку исходно данный материал имеет пористую поверхность.

Образцы PLA/PCL/PDO сохранили исходную геометрию, фиброзная капсула вокруг рыхлая, частично интегрирована с пористым образцом, встречались единичные вновь образованные капилляры. Также отмечена миграция иммунных клеток, преимущественно макрофагов, в поры полимерной матрицы.

Толщина фиброзной капсулы в динамике и особенности деградации образов по группам и срокам имплантации отражены в табл. 2.

Образцы PLA/PCL отличались среди опытной группы минимальной толщиной, были окружены относительно рыхлой фиброзной капсулой, ме-

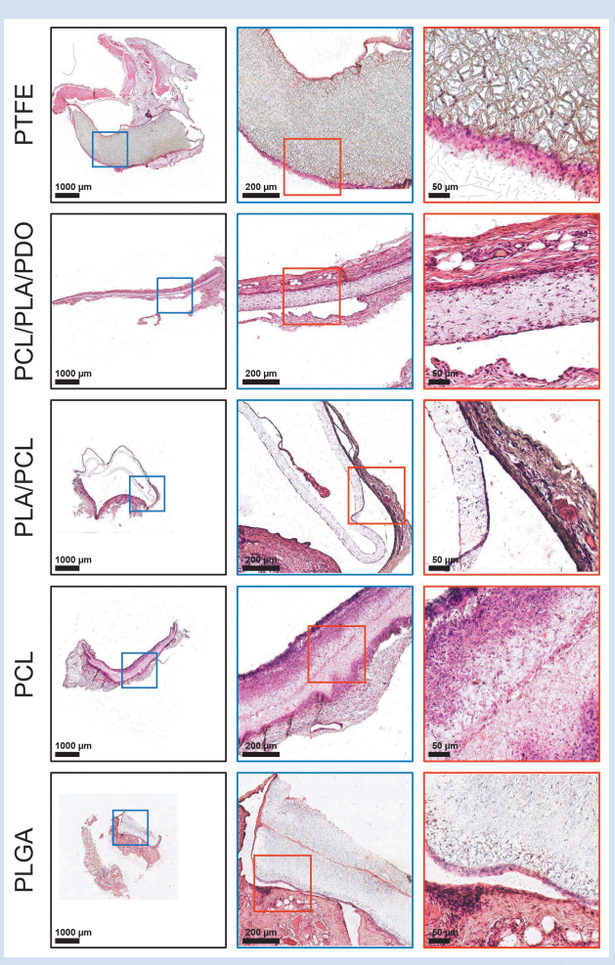


Рисунок 1. Гистологические препараты полимерных образцов через 7 сут после имплантации

Figure 1. Histological preparations of polymer samples 7 days after implantation

стами компактной, без признаков интеграции. Фиброзная капсула содержала иммунокомпетентные клетки, однако необходимо отметить, что их количество было значительно меньше, чем в предыдущей группе образцов.

Пластины на основе PCL, в отличие от всех изучаемых образцов, плотно интегрированы с рыхлой фиброзной капсулой, граница между полимером и фиброзной капсулой не выражена (см. рис. 1). С поверхности отмечена интенсивная миграция фи-

Таблица 2. Особенности деградации полимерных образцов в зависимости от срока имплантации
Table 2. Features of degradation of polymer samples depending on the implantation period

Полимер / Polymer	Месяцы / Months	Толщина фиброзной капсулы, мкм / Thickness of fibrous capsule, μm	Интеграция с окружающими тканями / Integration with surrounding tissues	Васкуляризация капсулы и окружающих тканей / Vascularization of the capsule and surrounding tissues	Лейкоцитарная инфильтрация капсулы / Leukocyte infiltration of the capsule	Клеточное наполнение мембраны / Cell membrane filling	Наличие ГКИТ / Presence of MGCs	Признаки деградации/ Signs of degradation
PTFE	1	13,2 (11,1; 21,3)	Нет / No	Нет / No	+	+	-	Нет / No
	2	15,4 (13,8; 18,5)	Нет / No	Нет / No	++	+	-	Нет / No
	3	31,7 (24,2; 36,6)	Нет / No	+	++	++	+	+
	6	38,3 (30,9; 41,2)	Нет / No	+++	+++	++	++	+ (с поверхности на глубину до 100 мкм) / (from the surface to a depth of 100 μm)
PCL/PLA /PDO	1	32,6 (26,7; 38,7)	+++	+	++	+	+	+
	2	21,6 (19,2; 27,8)	++	+	+	+	+	+
	3	18,1 (16,3; 20,0)	++	+	++	++	+	+
	6	Не определяется, гомогенная структура / Not determined, homogeneous structure	++	+	+++	+++	+++	Образец распался на мелкие фрагменты / The sample disintegrated into small fragments
PLA/PCL	1	34,5 (28,8; 35,1)	++	+	++	+	-	+
	2	27,8 (21,4, 37,4)	+++	++	++	++	+	+
	3	25,9 (18,4; 29,2)	+++	++	++	++	+	++
	6	23,1 (20,0; 26,4)	+++	+++	+++	++	++	Образец распался на крупные фрагменты / The sample disintegrated into small fragments
PCL	1	49,9 (46,1; 59,6)	+++	++	+++	+++	++	++
	2	35,1 (29,5; 39,7)	+++	++	+++	+++	++	++
	3	37,6 (35,6; 51,6)	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		Не определяется, гомогенная структура / Not determined, homogeneous structure	+++	+++	+++	+++	+++	Гомогенная структура с мелкими фрагментами / Homogeneous structure with small fragments
PLGA	1	20,9 (18,8; 22,8)	++	Нет / No	+	+	+	++
	2	47,7 (46,4; 50,3)	++	Нет / No	+	+++	+	+++
	3	49,1 (45,4;51,1)	+++	+	+	+++	-	+++
	6	Полная деградация / Completely degraded						

Примечание: *ГКИТ – гигантские клетки инородного тела.*
Note: *MGCs – Multinucleated Giant Cells.*

бробластов в поры матрицы (образца), наблюдали скопления макрофагов и единичные лимфоциты.

Образцы PLGA окружены относительно тонкой фиброзной капсулой, при этом сам образец рыхлый, увеличен в объеме, отмечены признаки резорбции образца с поверхности (см. рис. 1). Фиброзная капсула состояла из макрофагов и фибробластов, плотно окружала образец, за ним был расположен более рыхлый слой окружающих тканей, в которых местами отмечены скопления макрофагов и лимфоцитов (рис. 2).

Сравнивая гистологическую картину всех групп образцов, можно отметить на данном сроке наблюдения картину воспалительной реакции окружающих тканей на имплантацию всех образцов. Минимальную фиброзную капсулу определяли в группе образцов PLA/PCL. Для образцов PCL можно отметить максимальную интеграцию с фиброзной капсулой.

Гистологическая картина срезов с образцами PTFE через 14 сут существенно не отличалась от таковой на сроке имплантации 7 сут (рис. 3). Фиброзная капсула стала несколько плотнее, клеточный состав не изменился, отмечены васкуляризация капсулы и единичные гигантские клетки инородного тела.

В толще образцов PLA/PCL/PDO наблюдали мигрировавшие в поры фибробласты и макрофаги, что свидетельствовало о начале процесса биодеструкции полимера. Образцы окружала васкуляризированная фиброзная капсула, представленная рыхлой волокнистой соединительной тканью. По краю образца отмечен плотный слой макрофагов и фибробластов. Вокруг образцов PLA/PCL наблюдали плотную упорядоченную капсулу, из клеточного состава преобладали фибробласты, признаков деградации не выявлено, с поверхности образец окружен тонким слоем макрофагов. Для образцов PCL отмечена более плотная интеграция с фиброзной капсулой, пористый образец фактически прорастал соединительной тканью. Капсула плотно инкорпорирована лимфоцитами и макрофагами (см. рис. 3). Фиброзную капсулу пронизывали вновь образованные капилляры, в толще определены единичные гигантские клетки инородного тела. Гистологическая картина срезов эксплантированных образцов PLGA была идентична сроку 7 сут: полимер рыхлый, окружен от окружающих тканей относительно плотным макрофагально-фибробластическим барьером, обнаружены единичные гигантские клетки инородного тела.

Учитывая гистологическую картину всех образцов на сроках имплантации 7 и 14 сут, можно сделать предварительный вывод о том, что имплантация всех групп полимеров сопровождается умеренной воспалительной реакцией. Поры образцов PLA/PCL/PDO, PCL и PLGA были заполнены иммунными клетками различной интенсивности. Дальнейшую реакцию на имплантацию полимерных образцов изучали параллельно с оценкой биодеградации.

Оценка динамики биодеградации полимерных мембран in vivo

По истечении одного месяца после имплантации образцы группы PTFE сохраняли свою це-

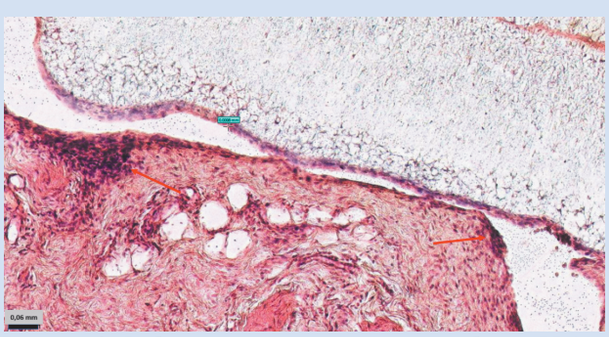


Рисунок 2. Фиброзная капсула, окружающая образец PLGA. Толщина капсулы – 10 мкм. Скопления макрофагов и лимфоцитов указаны стрелками

Figure 2. Fibrous capsule surrounding the PLGA sample. Capsule thickness is 10 μm. Arrows indicate clusters of macrophages and lymphocytes

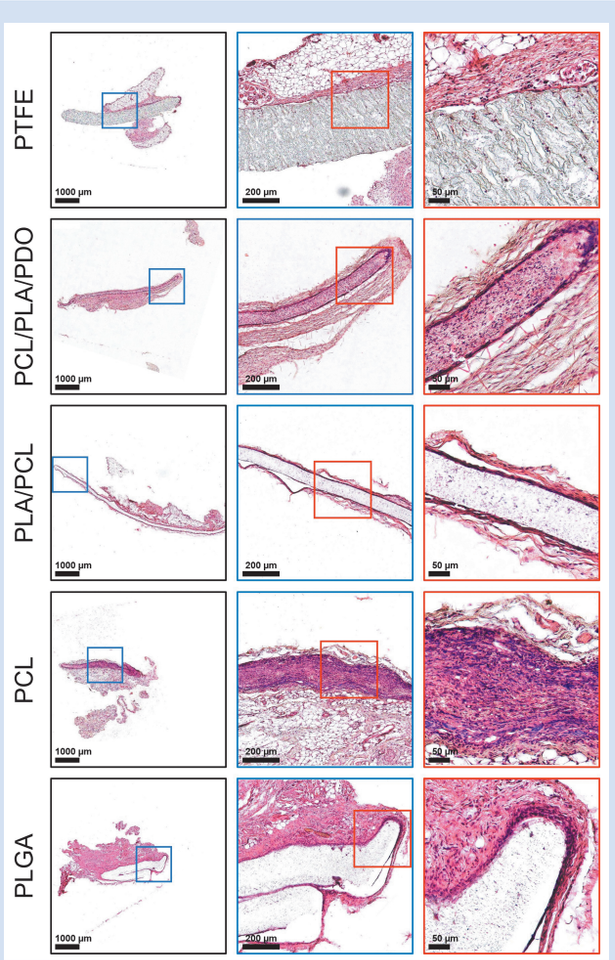


Рисунок 3. Гистологические препараты полимерных образцов через 14 сут после имплантации

Figure 3. Histological preparations of polymer samples 14 days after implantation

лостность, признаки биорезорбции и интеграции с окружающими тканями отсутствовали (рис. 4). В частности, с поверхности матриц PTFE в толщу образца по системе пор мигрировали единичные макрофаги. Капсула вокруг образцов тонкая, плотная, в среднем 13,2 мкм толщиной.

Гистологическая картина образцов PLA/PCL/PDO и PLA/PCL оставалась схожей, как и на сроке имплантации 14 сут. По краю образцов наблюдали компактный слой макрофагов и фибробластов, далее в толще фиброзной капсулы визуализировались фиброциты. Сами образцы были умеренно заполнены клетками.

Образцы PCL были плотно инфильтрованы клетками, внутри матрицы визуализировалась соединительная ткань, при этом в толще образца был различим полимерный каркас. Фактически полимерный каркас и окружающие ткани образовали единый конгломерат, края образца и фиброзной капсулы были трудно различимы (см. рис. 4).

Образцы PLGA практически полностью деградировали – в зоне имплантации отмечены остатки полимерной матрицы, при этом капсула, окружавшая образец, оставалась толстой, относительно рыхлое, клеточное наполнение слабое, что свидетельствовало о вялотекущей невыраженной воспалительной реакции.

Через 2 мес. после имплантации в группе образцов PTFE отмечали проникновение клеток в более глубокие слои полимера, без существенных признаков биорезорбции, что ожидаемо, т. к. PTFE относится к категории небиодеградируемых полимеров (рис. 5). Ожидаема и экспериментально подтверждалась биосовместимость данной группы образцов, что характеризуется отсутствием признаков хронической воспалительной реакции и образования тонкой плотной фиброзной капсулой вокруг образца, отделяющей его от окружающих тканей. Образец не спаян с фиброзной капсулой, которая не увеличилась в размере, но в ее толще возросло количество клеток – макрофагов и фибробластов, что свидетельствовало о дальнейшем процессе формирования фиброзной капсулы. К 3 мес. спустя имплантации фиброзная капсула вокруг образцов PTFE увеличилась вдовое (до 31,7 мкм в среднем) и еще на 20% к 6 мес. наблюдения.

Образцы групп полимеров PLA/PCL и PLA/PCL/PDO через 2 и 3 мес. после имплантации сохраняли целостность, однако уже присутствовали признаки биорезорбции, в основном в поверхностном слое

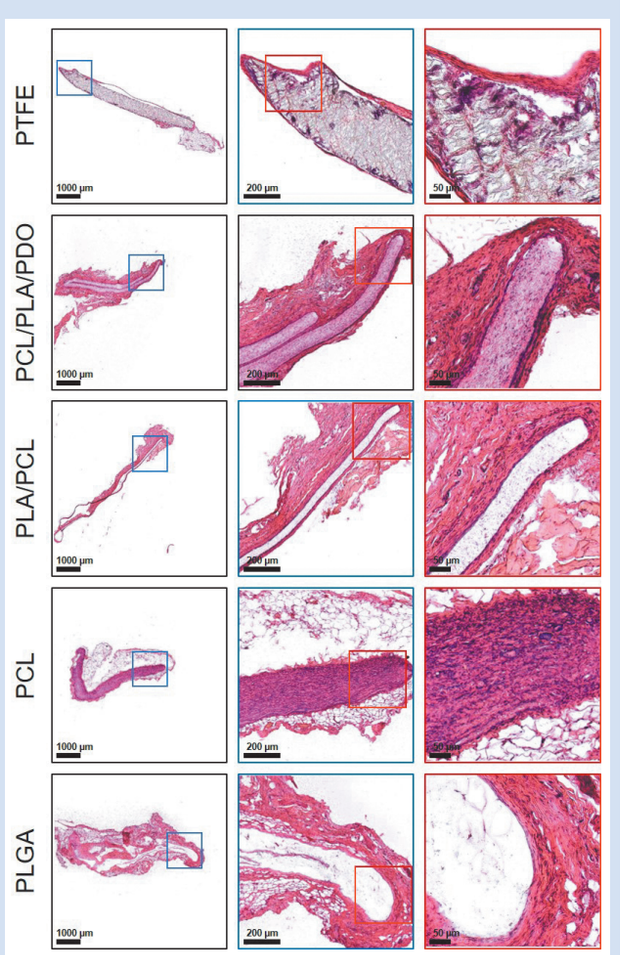


Рисунок 4. Гистологические препараты полимерных образцов через месяц после имплантации
Figure 4. Histological preparations of polymer samples 1 month after implantation

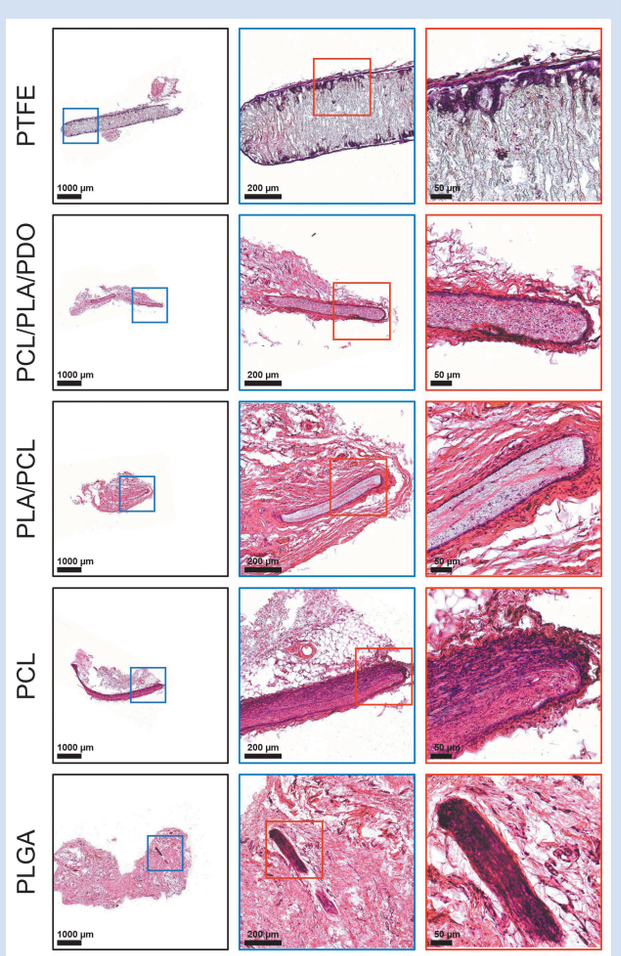


Рисунок 5. Гистологические препараты полимерных образцов через 2 мес. после имплантации
Figure 5. Histological preparations of polymer samples after 2 months of implantation

(рис. 5, 6). Внутри пористой матрицы наблюдали замещение полимерного матрикса соединительной тканью. В образцах PCL/PLA/PDO этот процесс протекал более интенсивно. Иную картину наблюдали по истечении 6 мес. после имплантации (рис. 7). В обеих группах образцов, PLA/PCL и PLA/PCL/PDO, отмечали процесс биодеструкции, при этом в группе PLA/PCL мы наблюдали фрагментацию полимерной матрицы, причем на крупные фрагменты, которые, согласно гистологической картине, характеризовались определенной хрупкостью, что увеличило интенсивность воспалительной реакции в данной группе образцов. Напротив, образцы PLA/PCL/PDO разделились на более мелкие фрагменты, которые были прочно интегрированы с окружающими тканями и представляли собой единый конгломерат (см. рис. 7).

Группа образцов PCL продолжала прорастать и замещаться соединительной тканью, но на всех сроках наблюдения можно было различить полимерный пористый каркас. Это объяснимо, поскольку PCL относится к группе полимеров с долгим сроком деградации (2–3 года). Тем не менее процесс резорбции полимера продолжался, о чем свидетельствовали гигантские клетки инородного тела через 3 (см. рис. 6) и 6 (см. рис. 7) мес. после имплантации. Необходимо отметить, что образцы PCL, в отличие от других групп полимеров, были достаточно густо пронизаны вновь образованными капиллярами.

Образцы PLGA, вернее его фрагментированные частицы, наблюдали на сроке до 3 мес. в двух образцах из шести (см. рис. 6). Через 6 мес. полимер полностью деградировал – место имплантации у животного можно было определить лишь по рубцу на коже (место разреза). Какие-либо признаки рубца (со стороны мышечных тканей) и воспаления полностью отсутствовали, что указывало на полную биодеградацию данной группы образцов без негативных последствий для лабораторного животного.

Обсуждение

Покрытые стенты, или стент-графты, для закрытия перфораций артерий малого диаметра активно применяются в сердечно-сосудистой хирургии. Наибольший опыт накоплен при использовании стентов с небиодеградируемым покрытием – PTFE и полиуретаном (Papirus), однако, несмотря на успешность подобных вмешательств, хирургами отмечаются случаи поздних рестенозов и тромбозов конструкций [23]. Это связано с тем, что небиодеградируемые полимеры, несмотря на биосовместимость, являются для организма инородным телом и вызывают хроническую воспалительную

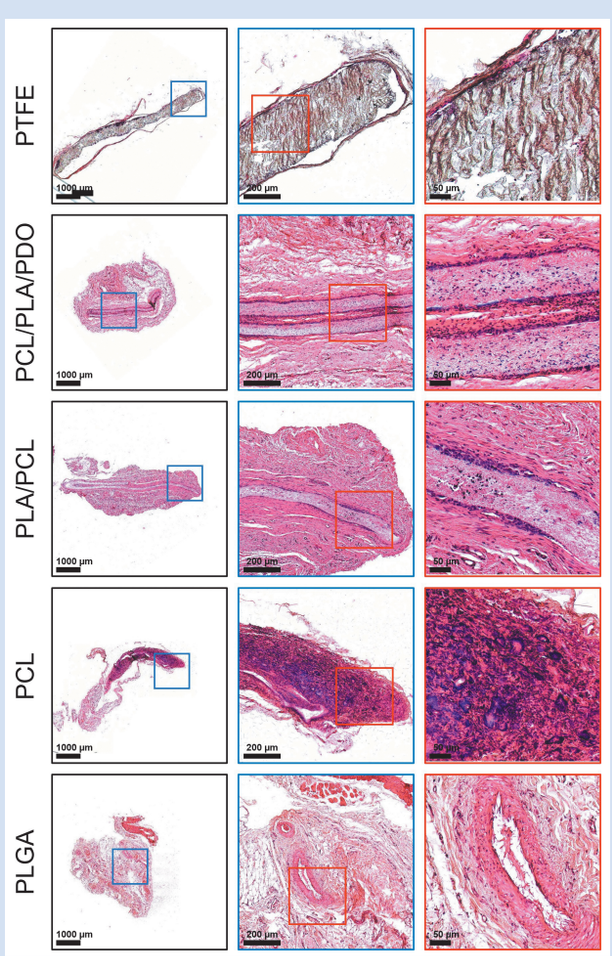


Рисунок 6. Гистологические препараты полимерных образцов через 3 мес. после имплантации
Figure 6. Histological preparations of polymer samples after 3 months of implantation

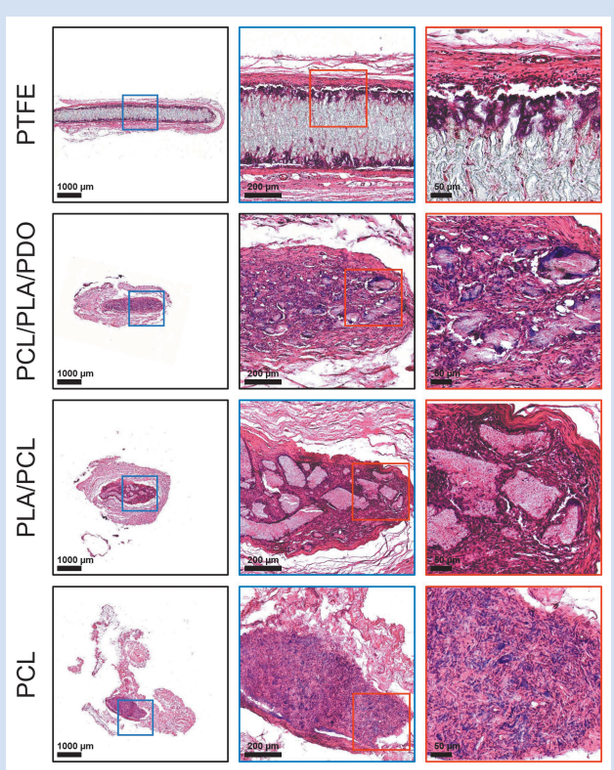


Рисунок 7. Гистологические препараты полимерных образцов через 6 мес. после имплантации
Figure 7. Histological preparations of polymer samples after 6 months of implantation

реакцию. В нашем исследовании подтверждается данная теория: мембраны PTFE продемонстрировали усиление воспалительной реакции со стороны окружающих тканей в динамике до 6 мес., что подтверждалось нарастанием толщины фиброзной капсулы и количеством иммунокомпетентных клеток в зоне имплантации.

Учитывая отдаленные результаты имплантации стентов, покрытых недеградируемыми материалами, ряд авторов пришли к выводу, что более перспективно использовать биодеградируемые полимеры для покрытия стентов [19, 24, 25]. В эксперименте на свиньях при закрытии перфорации артерии стентами, покрытыми полилактидом, были получены обнадеживающие результаты в сроки наблюдения 1 мес. – перфорация была успешно закрыта, проходимость в зоне имплантации стента удовлетворительная [25]. Однако к 6 мес. наблюдения отмечена полная окклюзия данных стентов за счет усиления локальной воспалительной реакции при деградации полилактида, что спровоцировало чрезмерную пролиферацию фиброцитов и гладкомышечных клеток. Схожий процесс деградации имплантатов из полилактида описан и других исследованиях [26].

Использование PLA/PCL в качестве покрытия стента было предложено в ряде работ [19]. Полимер наносится на стент методом электроспиннинга и продемонстрировал перспективность в ряде испытаний, однако отсутствуют результаты оценки биодеградации покрытия *in vivo*, что важно для анализа пригодности полимера в качестве покрытия сосудистого стента. В нашем исследовании образцы PLA/PCL в сроки до 3 мес. показали умеренную воспалительную реакцию (слабая инфильтрация лейкоцитами, позднее формирование гигантских клеток инородного тела и их незначительное количество), уменьшение толщины фиброзной капсулы, умеренную скорость деградации. Однако через 6 мес. после имплантации мы наблюдали фрагментацию образца на крупные сегменты, что спровоцировало усиление воспалительной реакции. Волнообразный процесс деградации имплантатов из полилактида с фрагментацией описан в исследовании российских коллег [26], подобная картина была отмечена на сроках имплантации 2 мес. Присутствие поликапролактона в составе полимерной композиции в нашем исследовании отсрочило фрагментацию на 2–3 мес., но не исключило ее, что может негативно повлиять на проходимость покрытого стента при имплантации в артериальное русло.

PDO прекрасно зарекомендовал себя в качестве основы для шовного материала. В сравнении с нитями из полиамида, полилактида, гликолила полидиоксанон обладал большей пластичностью и не оказывал раздражающего действия на окружающие ткани [27]. Данные качества полидиоксанона были использованы при создании сосудистых графтов методом электроспиннинга [28]. В нашем исследовании добавление PDO к сополимеру PLA/PCL привело к уменьшению толщины фиброзной капсулы на протяжении всего эксперимента и к большей фрагментации образца внутри капсулы к 6 мес. имплантации. Ожидается, что чем меньше фрагменты, тем быстрее они полностью деградируют с меньшим риском дислокации за пределы фиброзной капсулы.

Минимальный срок деградации продемонстрировал PLGA. Через 3 мес. после имплантации фрагменты PLGA были обнаружены только у двух из шести животных, а к 6 мес. деградировали полностью. На всех сроках наблюдения для данной группы образцов отмечена минимальная воспалительная реакция со стороны окружающих тканей. Полученные нами результаты аналогичны данным других авторов [29]. Так, E. Pamula и E. Menaszek показали, что процессы деградации больше прогрессируют внутри пленок PLGA, чем на поверхности и в приповерхностной области, а к 30 нед. после имплантации подвергаются полной деградации. Спустя месяц имплантации образцов PLGA мы также наблюдали пустоты внутри фиброзной капсулы с образцом и остатки полимера, примыкающие к краям капсулы.

Таким образом, по истечении срока имплантации 6 мес. можно сделать выводы о том, что полимерные матрицы PLGA обладают быстрым сроком деградации, деградация сопровождается умеренной воспалительной реакцией на протяжении 2 мес. Образцы PCL, PLA/PCL и PLA/PCL/PDO характеризуются долгими сроками биодеградации, менее выраженной воспалительной реакцией при подкожной имплантации. При этом необходимо отметить, что образцы PLA/PCL деградируют с образованием крупных, хрупких фрагментов, что является нежелательным моментов с учетом конечной цели разрабатываемого изделия – размещения в кровотоке. Выявленный характер фрагментации полимерного образца несет риск эмболии мелких сосудов.

Заключение

Результаты оценки биосовместимости и биодеградации *in vivo* свидетельствуют о том, что наиболее перспективными для создания стент-графта являются PCL, PLGA и композитный полимер PLA/PCL/PDO. С целью окончательного выбора полимера необходимы дальнейшие исследования: оценка биосовместимости и деградации полимерного покрытия при имплантации стент-графтов в артериальное русло крупных лабораторных животных.

Конфликт интересов

А.Р. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов. Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Кудрявцева входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001 «Молекулярные, клеточные и биомеханические механизмы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний в разработке новых методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе персонифицированной фармакотерапии, внедрения малоинвазивных медицинских изделий, биоматериалов и тканеинженерных имплантатов».

This research was supported by the Complex Program of Fundamental Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the framework of the fundamental research project of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0419-2022-0001.

Информация об авторах

Шабаев Амин Рашитович, 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; **SPIN**-код 6119-0504, **ORCID** 0000-0002-9734-8462

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; **SPIN**-код 3162-8811, **ORCID** 0000-0003-2810-3100

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; **SPIN**-код 9547-9196, **ORCID** 0000-0003-4124-2316

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; **SPIN**-код 5970-5532, **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук 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

Author Information Form

Shabaev Amin R., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 6119-0504, **ORCID** 0000-0002-9734-8462

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 3162-8811, **ORCID** 0000-0003-2810-3100

Bogdanov Lev A., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 9547-9196, **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Shishkova Daria K., PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 5970-5532, **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Kudryavtseva Yulia A., PhD, Chief Researcher at the Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **SPIN** 1925-5654, **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 2 (5): 93–240, doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240

2. Кричман М.Д., Травин Н.О.3, Газарян Г.Г., Семитко С.П., Климовский С.Д. Стентирование сонных артерий в лечении пациентов высокого периоперационного риска Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2022. 17(3):101-108. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_101

3. Luo J., Wang T., Gao P., Krings T., Jiao L. Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Prospects. Front Neurol. 2018; 9: 666. doi: 10.3389/fneur.2018.00666

4. Lin Y., Quan J., Dong J., Cong L., Yang L. The Midterm Outcomes of Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions via Drug-Coated Balloon, Directional Atherectomy and Bare Metal Stent Angioplasty. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(9):331. doi: 10.31083/j.rcm2509331.

5. Kim Y., Kim J. H., Kim J. H., Kim G. H., Ko H.-K., Chu H. H., Shin J. H., Gwon D.I., Ko G.-Y. Stent-Graft Placement for Hepatic Arterial Hemorrhage after Pancreaticobiliary Surgery: Long-Term Clinical Outcomes. J Vasc Interv Radiol 2024; 35:963–970. doi.org/10.1016/j.jvir.2024.03.020

6. Lemmert M.E., R.J., R., J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., Daemen J., Van Mieghem N.M. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e007049. doi: 10.1161/JAHA.117.007049.

7. Harnek J., James S., Lagerqvist B. Coronary Artery Perforation and Tamponade — Incidence, Risk Factors, Predictors and Outcomes From 12 Years' Data of the SCAAR RegistryCirculation Journal Circ J 2020; 84: 43–53 doi:10.1253/circj.CJ-19-0757

8. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.

9. Покаленко Е.А., Дульцев К.Н., Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Каракулов О.Г., Шестаков В.В. Стентирование сонной артерии при цервикальной диссекции. Российский неврологический журнал. 2019;(4):23-30. doi:10.30629/2658-7947-2019-24-4-23-30

10. Клестов К.Б., Куликов Ю.В., Султанов И.Р., Комисарова Н.В., Иванов А.В., Матвеев А.А., Морозов Д.В. Осложнения каротидного стентирования. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2017;48-49:49-50.

11. Коков Л.С., Боломатов Н.В. Эндоваскулярная хирургия – технологии и практика. М.: РАН; 2021. 340 с.

12. Parikh P., Banerjee K., Sammour Y., Ali A.F., Sankaramangalam K., Nair R, Ellis S., Raymond R., Tuzcu E.M., S. Utilization and outcomes of polytetrafluoroethylene covered stents in patients with coronary artery perforation and coronary artery aneurysm: Single center 15-year experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94(4):555-561. doi: 10.1002/ccd.28448

13. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.

14. Kufner S., Schaher N., Ferenc M.C. Hoppmann P., Abdel-Wahab M., Mayer K., Fusaro M., Byrne R.A., Kastrati A. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. Catheter Cardiovasc Inerv. 2019; 93(5): 912-920. doi: 10.1002/ccd.27979

15. Cassano R., Perri P., Esposito A., Intrieri F., Sole R., Curcio F., Trombino S. Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes for Vascular Stent Coating: Manufacturing, Biomedical and Surgical Applications, Innovations and Case Reports. Membranes. 2023; 13(2): 240; doi.org/10.3390/membranes13020240

16. Secco G.G., Serdoz R., Kilic I.D., Caiazzo G., Mattesini A., Parisi R., De LucaG., G., Marino P.N. , C. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5-year single center experience. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2015; 87(4): 712–719. doi:10.1002/ccd.26131

17. Kandzari D.E., Birkemeyer, R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2019; doi:10.1002/ccd.28306

18. Глушкова Т.В., Овчаренко Е.А., Севостьянова В.В., Клышников К.Ю. Особенности кальцификации элементов сердечно-сосудистой системы и их заменителей: состав, структура и локализация кальцификатов. Кардиология. 2018;58(5):72-81. doi.10.18087/cardio.2018.5.10110

19. Wu C., An Q., Li D., Jing W. A novel heparin loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. Materials Letters. 2014; 116: 39–42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018

20. Nasr S.M., Rabiee N., Hajebi S., Ahmadi S., Fatahi Y., Hosseini M. Bagherzadeh M., Ghadiri A.M., Rabiee M., Jajarmi V., Webster T.J. Biodegradable Nanopolymers in Cardiac Tissue Engineering: From Concept Towards Nanomedicine/ Int J Nanomedicine. 2020;15:4205–4224. doi: 10.2147/IJN.S245936

21. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics. 2011; 49(12): 832–864. doi:10.1002/polb.22259

22. Биосовместимые материалы: учебное пособие. Под. Ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2011. 544 с.

23. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data/ Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi.org/10.1002/ccd.28646

24. Kim H.I., Ishihara K., Lee S., Seo J-H., Kim H.Y., Suh D., Kim M.U., Konno T., Takai M., Seo J.-S. Tissue response to poly (L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. Biomaterials. 2011;32(9):2241-2247. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.11.067

25. Cai W., Chen E., Zheng H., Hu D., Wu L., Zeng X., Huang J., Chen L. Mid-Term Outcomes of Novel Covered Stent with Biodegradable Membrane in Porcine Coronary Artery Perforation Rev Cardiovasc Med. 2023;24(7):197. doi: 10.31083/j.rcm2407197.

26. Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А., Шевела А.И., Баранник М.И., Манаев А.А., Майбородина В.И. Тканевые реакции при деградации имплантатов из полилактида в организме. Морфология. 2013; 143 (3):59-65.

27. Parara S.M., Manios A., de Bree E., Tosca A., Tsiftsis D.D. Significant differences in skin irritation by common suture materials assessed by a comparative computerized objective method. Plast. Reconstr. Surg. 2011; 127, 3: 1191–1198. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182043aa6

28. Thomas V., Donahoe T., Nyairo E., Dean D.R., Vohra Y.K. Electrospinning of Biosyn(®)-based tubular conduits: structural, morphological, and mechanical characterizations. Acta Biomater. 2011;7(5):2070-9. doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.008

29. Pamula E., MenaszekE. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly (L-lactide-co-glycolide) films and scaffolds. J Mater Sci: Mater Med (2008) 19:2063–2070 doi 10.1007/s10856-007-3292-2

REFERENCES

1. Alekyan B.G., Grigoryan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation (2017). Endovaskulyarnaya Khirurgiya. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2018;5(2, Special Iss.):93-240. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-2-93-240 (In Russian)

2. Krichman M.D., Travin N.O., Gazaryan G.G., Semitko S.P., Klimovsky S.D. Stenting of the carotid arteries in the treatment of patients with high perioperative risk. Bulletin of Pirogov national medical and surgical Centery. 2022; 17(3):101-108. doi: 10.25881/20728255_2022_17_3_101 (In Russian)

3. Luo J., Wang T., Gao P., Krings T., Jiao L. Endovascular Treatment of Intracranial Atherosclerotic Stenosis: Current Debates and Future Prospects. Front Neurol. 2018; 9: 666. doi: 10.3389/fneur.2018.00666

4. Lin Y., Quan J., Dong J., Cong L., Yang L. The Midterm Outcomes of Endovascular Therapy for Femoropopliteal Lesions via Drug-Coated Balloon, Directional Atherectomy and Bare Metal Stent Angioplasty. Rev Cardiovasc Med. 2024;25(9):331. doi: 10.31083/j.rcm2509331.

5. Kim Y., Kim J. H., Kim J. H., Kim G. H., Ko H.-K., Chu H. H., Shin J. H., Gwon D.I., Ko G.-Y. Stent-Graft Placement for Hepatic Arterial Hemorrhage after Pancreaticobiliary Surgery: Long-Term Clinical Outcomes. J Vasc Interv Radiol 2024; 35:963–970. doi.org/10.1016/j.jvir.2024.03.020

6. Lemmert M.E., R.J., R., J.M., de Jaegere P.P., Zijlstra F., Daemen J., Van Mieghem N.M. Clinical Characteristics and Management of Coronary Artery Perforations: A Single-Center 11-Year Experience and Practical Overview. J Am Heart Assoc. 2017;6(9):e007049. doi: 10.1161/JAHA.117.007049.

7. Harnek J., James S., Lagerqvist B. Coronary Artery Perforation and Tamponade — Incidence, Risk Factors, Predictors and Outcomes From 12 Years' Data of the SCAAR RegistryCirculation Journal Circ J 2020; 84: 43–53 doi:10.1253/circj.CJ-19-0757

8. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.

9. Pokalenko E.A., Dultsev K.N., Kulesh A.A., Drobakha V.E., Karakulov O.G., Shestakov V.V. Carotid artery stenting in cervical dissection. Russian neurological journal. 2019;(4):23-30. doi.10.30629/2658-7947-2019-24-4-23-30 (In Russian)

10. Klestov K.B., Kulikov Yu.V., Sultanov I.R., Komisarova N.V., Ivanov A.V., Matveev A.A., Morozov D.V. Complications of carotid stenting. International Journal of Interventional Cardioangiology. 2017; 48/49: 49-50. (In Russian)

11. Kokov L.S., Bolomatov N.V. Endovascular surgery – technology and practices. Moscow: RAS. 2021 (In Russian)

12. Parikh P., Banerjee K., Sammour Y., Ali A.F., Sankaramangalam K., Nair R, Ellis S., Raymond R., Tuzcu E.M., S. Utilization and outcomes of polytetrafluoroethylene covered stents in patients with coronary artery perforation and coronary artery aneurysm: Single center 15-year experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94(4):555-561. doi: 10.1002/ccd.28448

13. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi: 10.1002/ccd.28646.

14. Kufner S., Schaher N., Ferenc M.C. Hoppmann P., Abdel-Wahab M., Mayer K., Fusaro M., Byrne R.A., Kastrati A. Outcome after new generation single-layer polytetrafluoroethylene-covered stent implantation for the treatment of coronary artery perforation. Catheter Cardiovasc Inerv. 2019; 93(5): 912-920. doi: 10.1002/ccd.27979

15. Cassano R., Perri P., Esposito A., Intrieri F., Sole R., Curcio F., Trombino S. Expanded Polytetrafluoroethylene Membranes for Vascular Stent Coating: Manufacturing, Biomedical and Surgical Applications, Innovations and Case Reports. Membranes. 2023; 13(2): 240; doi.org/10.3390/membranes13020240

16. Secco G.G., Serdoz R., Kilic I.D., Caiazzo G., Mattesini A., Parisi R., De LucaG., G., Marino P.N. , C. Indications and immediate and long-term results of a novel pericardium covered stent graft: Consecutive 5-year single center experience. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2015; 87(4): 712–719. doi:10.1002/ccd.26131

17. Kandzari D.E., Birkemeyer, R. PK Papyrus covered stent: Device description and early experience for the treatment of coronary artery perforations. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2019; doi:10.1002/ccd.28306

18. Glushkova T.V., Ovcharenko E.A., Sevostyanova V.V., Klyshnikov K.Yu. Features of Calcification of Valves Heart and Their Biological Prostheses: Composition, Structure and Localization of Calcifications. Kardiologiia. 2018;58(5):72-81. doi.10.18087/cardio.2018.5.10110 (In Russian)

19. Wu C., An Q., Li D., Jing W. A novel heparin loaded poly(l-lactide-co-caprolactone) covered stent for aneurysm therapy. Materials Letters. 2014; 116: 39–42. doi:10.1016/j.matlet.2013.10.018

20. Nasr S.M., Rabiee N., Hajebi S., Ahmadi S., Fatahi Y., Hosseini M. Bagherzadeh M., Ghadiri A.M., Rabiee M., Jajarmi V., Webster T.J. Biodegradable Nanopolymers in Cardiac Tissue Engineering: From Concept Towards Nanomedicine/ Int J Nanomedicine. 2020;15:4205–4224. doi: 10.2147/IJN.S245936

21. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics. 2011; 49(12): 832–864. doi:10.1002/polb.22259

22. Biocompatible materials: textbook. Eds V.I.. Sevastyanov, M.P. Kirpichnikov. Moscow: LLC Publishing House "Medical Information Agency"; 2011. (In Russian)

23. Nagaraja V., Schwarz K., Moss S., Kwok C.S., Gunning M. Outcomes of patients who undergo percutaneous coronary intervention with covered stents for coronary perforation: A systematic review and pooled analysis of data/ Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(7):1360-1366. doi.org/10.1002/ccd.28646

24. Kim H.I., Ishihara K., Lee S., Seo J-H., Kim H.Y., Suh D., Kim M.U., Konno T., Takai M., Seo J.-S. Tissue response to poly (L-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. Biomaterials. 2011;32(9):2241-2247. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.11.067

25. Cai W., Chen E., Zheng H., Hu D., Wu L., Zeng X., Huang J., Chen L. Mid-Term Outcomes of Novel Covered Stent with Biodegradable Membrane in Porcine Coronary Artery Perforation Rev Cardiovasc Med. 2023;24(7):197. doi: 10.31083/j.rcm2407197.

26. Maiborodin I.V., Kuznetsova I.V., Beregovoy E.A., Shevela A.I., Barannik M.I., Manayev A.A., Maiborodina V.I. Tissue reactions during the degradation of polylactide implants in the body. Morphology. 2013. 143 (3):59-65. (In Russan)

27. Parara S.M., Manios A., de Bree E., Tosca A., Tsiftsis D.D. Significant differences in skin irritation by common suture materials assessed by a comparative computerized objective method. Plast. Reconstr. Surg. 2011; 127, 3: 1191–1198. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182043aa6

28. Thomas V., Donahoe T., Nyairo E., Dean D.R., Vohra Y.K. Electrospinning of Biosyn(®)-based tubular conduits: structural, morphological, and mechanical characterizations. Acta Biomater. 2011;7(5):2070-9. doi: 10.1016/j.actbio.2011.01.008

29. Pamula E., MenaszekE. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly (L-lactide-co-glycolide) films and scaffolds. J Mater Sci: Mater Med (2008) 19:2063–2070 doi 10.1007/s10856-007-3292-2

Для цитирования: *Шабаев А.Р., Каноныкина А.Ю., Богданов Л.А., Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А. Выбор полимера для покрытия стент-графта с позиции биосовместимости и особенности биодеградации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89*

To cite: *Shabaev A.R., Kanonykina A.Yu., Bogdanov L.A., Shishkova D.K., Kudryavtseva Yu.A. Selection of polymer for stent-graft coating in terms of biocompatibility and biodegradation characteristics. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 77-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-77-89*

УДК 616.13-77:577.11
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРОТЕЗОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА НА МОДЕЛИ ПРИМАТА

Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, Е.С. Сардин, Т.Ю. Сергеева, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Е.А. Торгунакова, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова

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

• Разработан эффективный тканеинженерный полимерный сосудистый протез малого диаметра. Преклинические испытания новых протезов проведены на модели приматов. Спустя 6 мес. после имплантации проходимость сосудистых протезов составила 83,3%, признаков аневризмообразования и выраженного воспаления не обнаружено. Ремоделирование сосудистых протезов сопровождалось образованием неоинтимы, выстланной эндотелием, и неоадвентиции наряду с высокой сохранностью полимерного каркаса изделия.

Цель	Преклинические испытания тканеинженерных протезов сосудов малого диаметра на модели приматов с последующей оценкой проходимости и эффективности ремоделирования.
Материалы и методы	Сосудистые протезы изготовлены из полимерной композиции поликапролактона и полиуретана с комплексом проангиогенных факторов методом эмульсионного электроспиннинга. На внутренней поверхности протеза сформировано гидрогелевое покрытие с илопростом и гепарином. Протезы имплантированы в бедренную артерию взрослым самцам павианов на 6 мес. Проведено ультразвуковое исследование проходимости через 5 сут, 1, 3 и 6 мес. после имплантации. Выполнены стереомикроскопия, сканирующая электронная микроскопия, гистологическое и иммунофлуоресцентное исследование эксплантированных образцов протезов.
Результаты	Проходимость сосудистых протезов спустя 6 мес. с момента имплантации составила 83,3%. Доказано отсутствие аневризм и стенозов на всем сроке наблюдения. Эксплантированные сосудистые протезы были окружены тонкой васкуляризованной соединительнотканной капсулой. Через 6 мес. полимерные каркасы протезов не имели выраженной биорезорбции. Во всех проходимых протезах отмечено наличие неоинтимы толщиной 192,9 (138,4; 258,1) мкм, неоадвентиции толщиной 233,2 (188,1; 510,4) мкм и сплошного эндотелиального монослоя на всем протяжении протезов со стороны просвета.
Заключение	Через 6 мес. после имплантации сосудистых протезов в бедренные артерии павианов констатированы их проходимость в 83,3% случаев и формирование во всех проходимых протезах элементов новообразованной сосудистой ткани с функционально активным эндотелиальным монослоем. Признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и аневризмообразования не выявлено.

Ключевые слова Сосудистый протез малого диаметра • Электроспиннинг • Полиуретан • Поликапролактон • Павианы

Поступила в редакцию: *11.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *26.08.2024;* ***принята к печати:*** *11.09.2024*

Для корреспонденции: *Евгения Андреевна Сенокосова, sergeewa.ew@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Evgenia A. Senokosova, sergeewa.ew@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

RESULTS OF PRECLINICAL TESTS OF SMALL-DIAMETER TISSUE ENGINEERED VASCULAR GRAFTS ON THE PRIMATE MODEL

E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, E.S. Sardin, T.Yu. Sergeeva, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, E.A. Torgunakova, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova

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

Highlights

• Following the development of an effective small-diameter tissue engineered vascular grafts, we have conducted preclinical tests of the new product on a primate model. 6 months after implantation, the patency of vascular grafts was 83.3%, there were no signs of aneurysm formation and pronounced inflammation. Remodeling of vascular grafts was accompanied by the formation of a neointima lined with endothelium and neoadventitia, whereas the integrity of the polymer frame remained high.

Aim	To conduct preclinical tests of the small-diameter tissue engineered vascular grafts on a primate model with subsequent assessment of patency and remodeling.
Methods	We created vascular grafts using a polymer composition of polycaprolactone and polyurethane with proangiogenic factors by emulsion electrospinning. On the inner surface, we formed a hydrogel coating consisting of iloprost and heparin. The obtained grafts were implanted into the femoral artery of adult male baboons for 6 months. After 5 days, 1, 3 and 6 months of implantation we performed ultrasound examination to assess patency. Moreover, we performed stereomicroscopy, scanning immunofluorescence staining of explanted samples. Statistical data processing was carried out using the GraphPad Prism 8 software.
Results	The patency of vascular grafts after 6 months of implantation was 83.3%. The examinations of the samples confirmed the absence of aneurysms and stenoses during the entire follow-up period. Upon inspection, we noted that the explanted grafts were surrounded by a thin vascularized connective tissue capsule. 6 months after implantation, the polymer scaffolds of the grafts did not have pronounced bioresorption. We observed a neointima with a thickness of 192.9 (138.4; 258.1) microns, a neoadventitia with a thickness of 233.2 (188.1; 510.4) microns and a continuous endothelial monolayer on the lumen side in all patent grafts.
Conclusion	The grafts retained patency in 83.3% of cases 6 months after implantation into the femoral arteries of baboons. Moreover, all patent grafts showed the formation of neointima and neoadventitia with a functionally active endothelial monolayer. There were no signs of concomitant inflammation, calcification or aneurysms.

Keywords Small diameter vascular grafts • Electrospinning • Polyurethane • Polycaprolactone • Baboons

Received: *11.07.2024;* ***received in revised form:*** *26.08.2024;* ***accepted:*** *11.09.2024*

Список сокращений

УЗИ – ультразвуковая диагностика
PCL – поликапролактон
PU – полиуретан

Введение

Отсутствие эффективной альтернативы аутологичным трансплантатам для реконструкции кровеносных сосудов малого диаметра (менее 6 мм) остается серьезной проблемой [1]. Коммерчески доступные полимерные (Gortex, Dacrone, ePTFE) и биологические сосудистые (Artegraft®, ProCol®, Omniflow II®) протезы, применяемые при хирургическом лечении сосудов диаметром более 6 мм и формировании шунтов для диализа, в экспериментах на протезировании сосудов диаметром менее 6 мм, подвергались стремительному тромбообразованию наряду со многими другими осложнениями [2–6]. Тканевая сосудистая инженерия обладает большим многообразием материалов и методов, которые могут быть успешно использованы для создания новых тканезаменяющих изделий, в том числе для прототипов протезов кровеносных сосудов малого

диаметра. Такие протезы должны обладать высокой гемо- и биосовместимостью, регулируемыми физико-механическими характеристиками и деградацией, структурой стенки, привлекательной для заселения собственными клетками организма, и проангиогенной функциональной активностью для гармоничного ремоделирования после имплантации в сосудистое русло [6, 7].

Собственный 15-летний опыт работы в области разработок тканеинженерных полимерных сосудистых протезов малого диаметра под руководством академика РАН Леонида Семеновича Барбараша включил в себя комплекс приобретенных знаний – от подбора материалов для основы изделия, методов его модифицирования для наделения протеза функциональной активностью до особенностей тестирования конечного изделия на разных животных моделях [8–12]. В итоге была разработана новая технология создания универсального бесклеточного сосудистого протеза диаметром 4 мм и менее, способная преодолеть ряд проблем, сопровождающих кандидатные протезы сосудов малого диаметра. Согласно данной технологии, каркас протеза состоит из биодеградируемого поликапролактона (PCL) и термопластичного полиуретана (PU), которые призваны обеспечить длительную устойчивостью к аневризмообразованию в условиях постепенного ремоделирования сосудистой стенки протеза. Предполагается, что инкорпорирование в полимерное волокно каркаса комплекса ростовых факторов (growth factors mix (GFmix) – сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF) и хемоаттрактантной молекулы (SDF-1a) – окажет проангиогенный эффект. Гидрогелевое лекарственного покрытие на внутренней поверхности протеза, содержащее антиагрегант иломедин (Ilo) и антикоагулянт нефракционированный гепарин (Hep), защитит сосудистый протез от раннего тромбоза. В конечном итоге слаженное функционирование многокомпонентного протеза в составе сосудистого русла будет способно увеличить шансы высокой проходимости в долгосрочном периоде [13].

Цель исследования – преклинические испытания тканеинженерных протезов сосудов малого диаметра на модели приматов с последующей оценкой проходимости и эффективности ремоделирования.

Материалы и методы

Изготовление протезов сосудов PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$

Протезы изготавливали методом эмульсионного электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (MECC, Япония) из единого раствора, состоящего из 5,2% эластомера ε-поликапролактона (440744, Sigma-Aldrich, США), 3,25% термопластичного полиуретана (EG80-A, Lubrizol Advanced Materials, США), 0,65% плюроника (F-127, Sigma-Aldrich, США), комплекса вводимых одномоментно проангиогенных ростовых факторов в конечной концентрации 10 мкг/мл каждого: фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor / VEGF, PSG010-100, ООО «СайСторЛаб», Россия), фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor / bFGF, PSG060-100, ООО «СайСторЛаб») и хемоаттрактантной молекулой SDF-1α (stromal cell-derived factor-1 / SDF-1α, SRP3276, Sigma-Aldrich, США). В роли растворителя выступил хлороформ (АО «Вектон», Россия). Параметры электроспиннинга: напряжение 22 кВ, скорость вращения коллектора 200 об/мин, скорость подачи раствора 0,5 мл/ч, время очистки иглы 30 с, расстояние от иглы до намоточного коллектора 15 см. Диаметр намоточного коллектора составил 3,0 и 3,5 мм. После высыхания на поверхности трубчатых каркасов PCL/PU/GFmix формировали гидрогелевое покрытие из 10% водного раствора поливинилпирролидона (PVP, PanReac AppliChem, Испания). Образцы выдерживали в приготовленном растворе в течение 30 мин с дальнейшим удалением излишнего PVP до освобождения внутреннего просвета от раствора PVP с последующим высушиванием на воздухе при комнатной температуре. Далее протезы помещали в стеклянные пробирки, заполняли аргоном и подвергали ионизирующему излучению с общей дозой поглощения 15 кГр с использованием импульсного линейного ускорителя ИЛУ-10 с энергией пучка 5 МэВ мощностью 50 кВТ (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Россия). Стоит отметить, что применение данного облучения позволило осуществить одновременную полимеризацию PVP к протезам и стерилизацию образцов. Далее в стерильных условиях к поверхности протезов PCL/PU/GFmix/PVP методом комплексообразования присоединяли антиагрегант илопрост (Ilo, VENTAVIS, BERLIMED S.A., Испания) и нефракционированный гепарин (Hep, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), выдерживая протезы в течение 30 мин в глициновом растворе pH 2,3–2,6, содержащем вышеуказанные лекарственные препараты в концентрациях 0,4 мкг/мл и 125 МЕ/мл соответственно. После высушивания получали сосудистые протезы PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$. Функциональная активность данного лекарственного доказана в исследовании *in vitro* [14].

Имплантация сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$ в бедренную артерию приматов

Преклинические испытания разработанных протезов сосудов на модели приматов-гамадрилов (Papio hamadryas) возрастом от 9 до 17 лет и весом от 18 до 38 кг одобрены локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ г. Кемерово (выписка из протокола № 5 от 10.04.2023).

Для имплантации протезов использована бе-

дренная артерия павианов с учетом минимальной угрозы риска глобальной ишемии конечности в случае тромбоза просвета протеза. Для исследования павианы были отобраны заранее методом ультразвуковой диагностики (УЗИ) при помощи диагностической медицинской системы Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия): определен диаметр бедренных артерий каждого. Сосудистые протезы готовились индивидуально под каждого павиана, чтобы в процессе имплантации не столкнуться с несоответствием диаметров протеза и артерии, что могло спровоцировать тромбоз протеза.

До операции животных содержали в индивидуальных клетках в отдельном изоляторе. Последнее кормление животных перед операцией проводили накануне вечером. Премедикацию выполняли препаратом золетил в объеме 0,5 мл. Содержание животных в индивидуальных клетках с выдвижным механизмом, позволяющим прижимать животное к передней стенке клетки во время манипуляций, позволило выполнять инъекции как в пред-, так и в послеоперационном периоде без предварительной седации.

Сосудистые протезы PCL/PU/GFmix$^{Ило/Геп}$ диаметром 3,0–3,5 мм длиной 3,0–4,5 см были имплантированы в бедренные артерии взрослых самцов павианов-гамадрилов по схеме «1 животное – 1 протез». Всего имплантировано 6 протезов.

Анестезиологическое пособие: премедикация – золетил 1,0 мл в/м. Интубация трахеи эндотрахеальной трубкой диаметром 7,0. Поддержание наркоза – севоран 1,2–1,4 об %. Мониторинг: артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания, SpO_2.

Основной этап имплантации: доступ к бедренной артерии; системная гепаринизация 3000–5 000 ЕД в/в; пережатие бедренной артерии, резекция выделенного сегмента под углом 45º. Имплантация протеза сосуда по типу «конец в конец» отдельными узловыми швами проксимально, а затем дистально нитью Prolene 8/0 (Ethicon, США). Стандартный протокол профилактики воздушной эмболии и запуск кровотока; ушивание раны нитью Vicril 3,0 + 2,0 (Ethicon, США); обработка шва кожным антисептиком, эниксум подкожно 4 000 анти-Ха МЕ/0,2 мл; экстубация.

Интраоперационное медикаментозное ведение: инфузия 0,9% NaCl 900 мл – в/в капельно; цефтриаксон 1,0 г – в/в капельно.

Послеоперационное медикаментозное ведение: цефтриаксон 1,0 г 2 раз/сут в/м – 7 сут; эниксум подкожно 2 000 анти-Ха МЕ/0,2 мл в течение 30 дней; клопидогрел 75 мг перорально – 30 дней. Послеоперационное УЗИ проходимости имплантированных сосудистых протезов выполняли спустя 5 сут, 1, 3 и 6 мес. с момента имплантации.

После оперативного вмешательства и весь последующий период наблюдения приматов содержали в индивидуальных клетках в условиях одного изолятора. Клопидогрел подмешивали в еду и контролировали его полный прием животным.

Эксплантированные образцы протезов и нативные контрлатеральные участки бедренных артерий павианов (контроль) помещали в (pH 7,4) 10% забуференный формалин (B06-001/M, BioVitrum, Россия) для гистологического окрашивания и сканирующей электронной микроскопии и далее хранили при комнатной температуре. Образцы для конфокальной микроскопии помещали в жидкий азот с дальнейшим хранением при –140 °C до момента проведения исследования.

Стереомикроскопия эксплантированных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ило/Геп}$

Макроскопический анализ протезов PCL/PU/GFmix$^{Ило/Геп}$ до и после 6 мес. имплантации проведен на стереомикроскопе SZ51 (Olympus, Япония) при увеличении × 8 и × 10.

Гистологическое исследование эксплантированных образцов

Эксплантированные образцы протезов сосудов фиксировали в (pH 7,4) 10% забуференном формалине (B06-001/M, BioVitrum, Россия) в течение 24 ч, затем промывали проточной водой для удаления фиксирующего раствора. Далее образцы обезвоживали в 6 порциях IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Россия) по 30 мин в каждой порции, оставляли в последней порции на ночь. Затем пропитывали образцы тремя порциями парафина при 56 °C в течение 60 мин в каждой порции. Пропитанные образцы заливали гистомиксом (247, BioVitrum, Россия). Далее изготавливали срезы толщиной 8 мкм с помощью микротома (HM 325, Thermo Scientific, США) и помещали их на предметные стекла (10138105PB, BioVitrum, Россия), сушили в суховоздушном термостате (ТВ-80-1, АО «ГРПЗ», Россия) в течение ночи при 37 °C. После полного высыхания образцы депарафинизировали в трех порциях о-ксилола (103118, АО «ЛенРеактив», Россия) в течение 1–2 мин и дегидратировали в трех порциях 96% спирта в течение 1–2 мин. Далее срезы окрашивали гематоксилин-эозином путем их помещения в раствор гематоксилина Гарриса (05-004, BioVitrum, Россия) на 3 мин с последующей промывкой образцов в проточной воде 3–5 мин для подсинения. Далее срезы погружали в водно-спиртовой раствор эозина (05-011/L, BioVitrum, Россия) на 2 мин и промывали в дистиллированной воде 1 мин. После срезы дегидратировали в серии спиртов от 70 до 96% по 10–20 секунд в каждой порции. Просветление срезов проводили в о-ксилоле 3 мин. Присутствие аморфного кальция или его кристаллических фракций определяли при помощи окрашивания образцов

ализариновым красным С (011043ЛР, «Алькор», Россия). Стекла со срезами эксплантированных образцов погружали в 2% водный раствор ализаринового красного С на 70 секунд, промывали в трех порциях дистиллированной воды, затем проводили окрашивание ядер клеток флюоресцентным красителем Dapi (BMD0015, Sigma-Aldrich, США) 10 мкг/мл в течение 30 мин в темноте. Далее образцы отмывали в трех порциях дистиллированной воды. На последнем этапе после всех видов окрашивания срезы заключали в монтирующую среду «Витрогель» (12-005, BioVitrum, Россия) и исследовали методом световой микроскопии с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении объективов: × 10, × 20.

Сканирующая электронная микроскопия образцов

Образцы эксплантированных протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ и нативные контрлатеральные участками бедренной артерии павиана фиксировали в забуференном (pH 7,4) 10% водном растворе формалина (B06-001/M, BioVitrum, Россия). После суточной фиксации в формалине (2 смены раствора формалина по 12 ч каждая) биоматериал постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (7563, Sigma-Aldrich, США) в 0,1М фосфатном буфере (10010001, Gibco, США) в течение 12 ч, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 ч. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95% этанол, все по две смены, каждая смена по 15 мин), окрашивали 2% уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95% этаноле (5 ч), обезвоживали 99,7% IsoPrep (06-002/M, BioVitrum, Россия) в течение 5 ч и ацетоном (ОКП241811О-НО, «Реахим», Россия) в течение часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (14910, Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 (6 ч). После этого образцы переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 ч) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (40300085, Electron Microscopy Sciences, США) при 60 °C. Затем образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (60799, Struers, США). Далее выполняли контрастирование образцов цитратом свинца по Рейнольдсу в течение 7 мин путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. После этого проводили напыление на полированную поверхность эпоксидных блоков углерода (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica, Германия). Визуализацию структуры поверхности образцов выполняли в процессе сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах на электронном микроскопе (S-3400N, Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ.

Конфокальная микроскопия образцов

Для иммунофлуоресцентного исследования из эксплантированных протезов и контралате-ральной бедренной артерии изготавливали криосрезы при помощи криотома (Microm HM 525, Thermo Scientific, США) толщиной 8 мкм и помещали на предметные стекла с адгезив-ным покрытием из поли-L-лизина (HDAS002A-W/45, JiangSu Huida Medical Instruments Co., Китай). Полученные препараты фиксировали в 4% растворе параформальдегида в течение 10 мин, затем проводили окрашивание специфическими первичными кроличьими антителами к коллагену IV типа (1:200, ab6586, Abcam, Великобритания) и мышиными антителами к коллагену I типа (1:1000, ab 6308, Abcam, Великобритания), овечьими антителами к фактору фон Виллебранда (vWF, 1:100, ab 8822, Abcam, Великобритания) и мышиными антителами к CD31(1:100, ab 119339, Abcam, Великобритания), а также мыши-ными антителами к α-актину (1:0000, ab7817, Abcam, Великобритания) и кроличьими антите-лами к виментину (vimentin; 1:100, ab925547, Abcam, Великобритания). В течение ночи срезы инкубировали с первичными антителами при температуре 4 °C, после этого проводили окрашивание вторичными антителами осла к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 488-conjugated (1:500, 21206, Thermo Fisher, США), и антителами осла к IgG мыши, конъюги-рованными с Alexa Fluor 555-conjugated (1:500, 31570, Thermo Fisher Scientific, США). Инку-бацию со вторичными антителами проводили в течение 2 ч при комнатной температуре. По-сле каждого этапа окрашивания препараты тщательно промывали фосфатно-солевым буфе-ром с добавлением 0,1% Tween (P9416, Sigma-Aldrich, США). Для контрастирования ядер клеток образцы инкубировали с красителем DAPI (10 мкг/мл, D9542, Sigma-Aldrich, США) в течение 40 мин. Для избавления от автофлуоресценции окрашенные срезы обрабатывали Au-tofluorescence Eliminator Reagent (3384870, Millipore, США) по методике производителя. За-вершающим этапом препараты заключали под покровное стекло с использованием монтиру-ющей среды ProLong (2690611, Thermo Fisher, США) и анализировали на конфокальном ла-зерном сканирующем микроскопе (LSM 700, Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Характер распределения данных в выборках оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные дан-

ные представлены в виде медианы и квартильного размаха (Me (Q1; Q3)).

Результаты

Хирургические свойства сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$, имплантация и послеоперационный мониторинг проходимости

Протез кровеносного сосуда PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$ представлял собой гибкую, упругую и в то же время плотную трубку (рис. 1). Протезом было удобно манипулировать в перчатках без эффекта скольжения. Стенка изделия без излишних усилий поддавалась сечению ножницами и корректировке необходимой формы для последующего создания анастомозов.

При имплантации сосудистого протеза PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$ отмечено, что его стенка податлива и легко прокалывалась иглой нити Prolene 8.0 без разрыва, прорезывания и расслоения изделия. В зонах анастомозов стенки протеза плотно прилегали к протезируемой артерии, не деформируя последнюю. После имплантации и запуска кровотока просачивание крови через стенку протеза купировалось в течение минуты. Протез обладал комплаентностью, вызванной пульсовой волной тока крови. Этапы имплантации протеза в бедренную артерию павиана представлены на рис. 2.

По результатам УЗИ через 5 сут после имплантации PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$-протезов выявлена 100% проходимость. Спустя месяц проходимость снизилась до 83,3% (зафиксирован один случай тромбоза протеза) и не изменилась через 6 мес. после имплантации. На протяжении всего наблю-

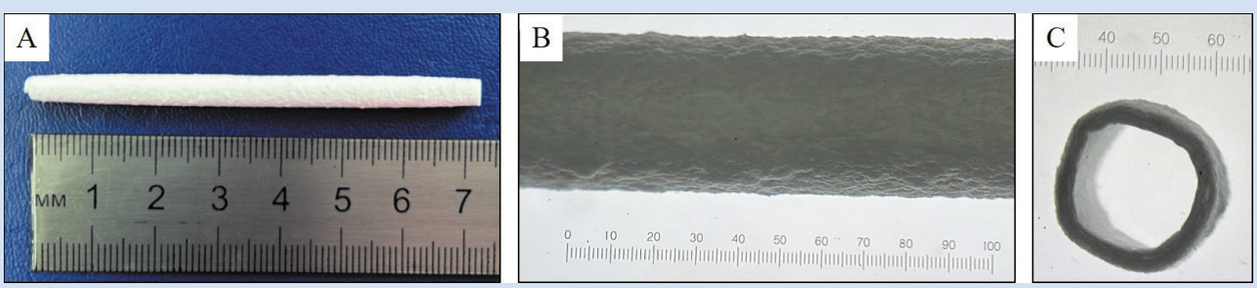


Рисунок 1. Сосудистый протез PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$: *A* – общий вид изделия; *B* – стереомикроскопия внешней поверхности протеза при увеличении × 8; *C* – стереомикроскопия поперечного среза протеза при увеличении × 10

Figure 1. PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$ vascular graft: *A* – general view of the product; *B* – stereomicroscopy of the external surface of the graft at magnification × 8; *C* – stereomicroscopy of the cross-section of the graft at magnification × 10

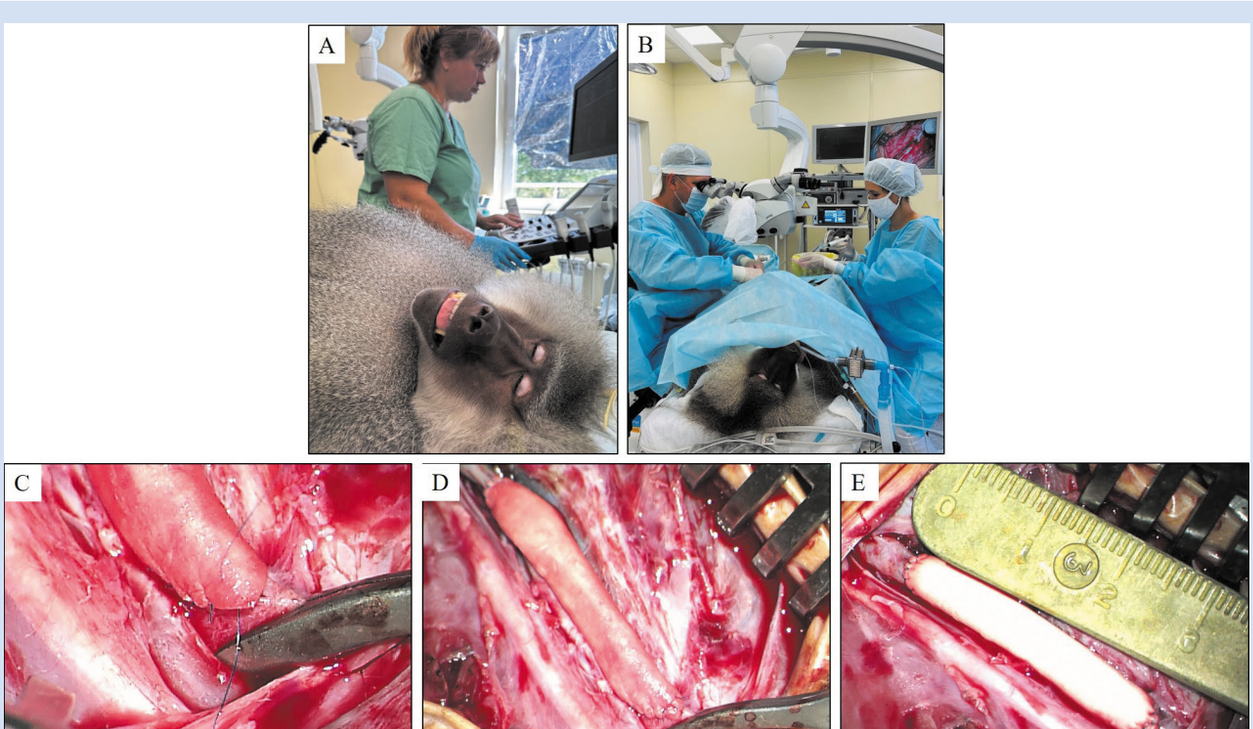


Рисунок 2. Имплантация сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$ в бедренную артерию павиана: *A* – проведение УЗИ; *B* – операция с применением микрохирургической стойки; *C* – формирование анастомоза; *D* – имплантированный протез до пуска кровотока; *E* – имплантированный протез после пуска кровотока

Figure 2. Implantation of a PCL/PU/GFmix$^{Ило/Нер}$ vascular graft into the femoral artery of a baboon: *A* – ultrasound; *B* – surgery using microsurgical instruments; *C* – formation of an anastomosis; *D* – implanted graft before starting blood flow; *E* – implanted graft after starting blood flow

дения признаков образования аневризм и стенозов в проекции проходимых протезов не выявлено. Динамика проходимости сосудистых протезов изображена на рис. 3.

Результаты стереомикроскопии эксплантированных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$

Сосудистые протезы PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$, эксплантированные из бедренных артерий павианов спустя 6 мес. с момента имплантации, были окутаны тонкой, мягкой, васкуляризированной соединительнотканной капсулой. Протезы сохранили упругость и напоминали нативную ткань. Неоинтима проходимых протезов (5 из 6) равномерная, гладкая без признаков пристеночных тромбов, просвет не сужен. В просвете тромбированного протеза (1 из 6) обнаружен организованный тромб, стенки данного протеза с признаками незначительного набухания. Стереомикроскопия сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ до и после имплантации представлена на рис. 4.

Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии эксплантированных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$

На основании результатов гистологического исследования эксплантированных проходимых сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ выявлено, что спустя 6 мес. после имплантации в бедренную артерию павианов полимерные каркасы протезов подверглись незначительной биодеградации, выступив основой для формирования новообразованной трехслойной сосудистой ткани толщиной 1 130,3 мкм. Сформированы неоинтима толщиной 192,9 (138,4; 258,1) мкм и неоадвентиция толщиной 233,2 (188,1; 510,4) мкм. В роли медии выступили сами полимерные каркасы протезов толщиной 704,2 (509,9; 856,3) мкм, в структуре которых обнаружены единичные продольные тяжи коллагеновых волокон, скудное количество макрофагов, фибробластоподобных клеток и клеток инородного тела. Эластин отсутствовал. Со стороны сосудистого просвета неоинтима покрыта монослоем вытянутых эндотелиоподобных клеток. Неоадвентиция сформирована коллагеновыми тяжами, разными по плотности упаковки, содержала в своем составе фибробластоподобные и гигантские многоядерные клетки, vasa vasorum. Признаки воспаления и кальцификации стенки проходимых протезов отсутствовали. Полимерный каркас тромбированного сосудистого протеза PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ был также практически полностью сохранен спустя 6 мес. после имплантации, отложения кальциевых элементов и воспалительной инфильтрации не выявлено (рис. 5).

Результаты иммунофлуоресцентного исследования эксплантированных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix$^{Ilo/Hep}$

Эндотелиальные маркеры

Спустя 6 мес. после имплантации протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ в бедренную артерию павианов на всем протяжении внутренней поверхности проходимых протезов (5 из 6) обнаружена равномерная тонкая неоинтима, выстланная непрерывным мо-

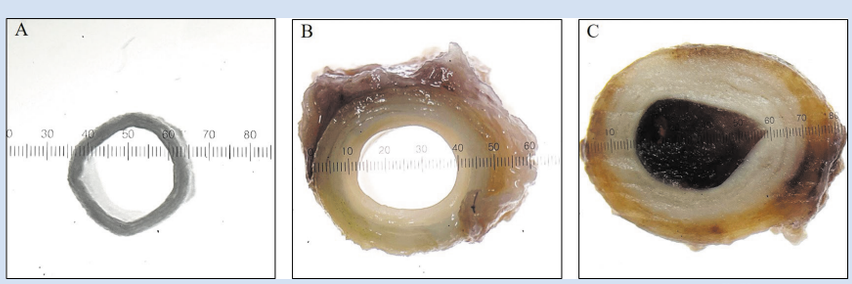


Рисунок 4. Стереомикроскопия сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$: *A* – до имплантации; *B* – проходимый протез через 6 мес. после имплантации; *C* – тромбированный протез через 6 мес. после имплантации. Увеличение × 10

Figure 4. Stereomicroscopy of PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ vascular grafts: *A* – before implantation; *B* – a patent graft after 6 months of implantation; *C* – a thrombosed graft after 6 months of implantation. Magnification × 10

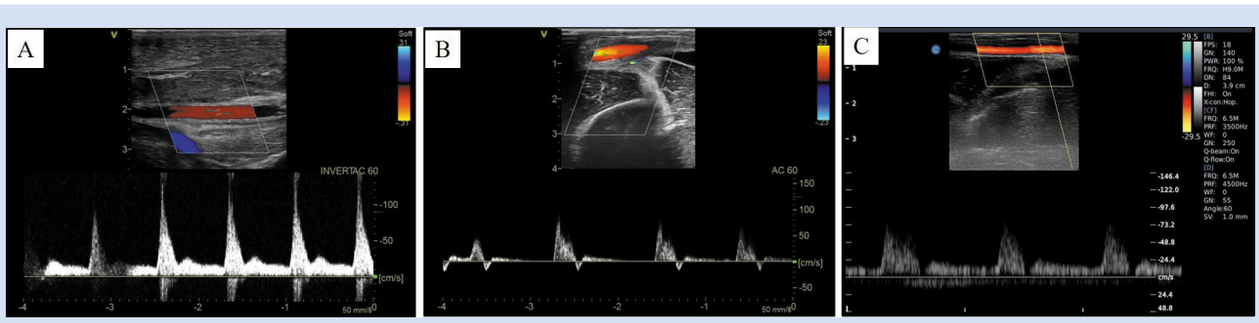


Рисунок 3. Результаты ультразвукового исследования проходимости сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ на разных сроках имплантации: *A* – спустя 5 сут; *B* – спустя 1 мес.; *C* – спустя 3 мес.

Figure 3. Results of ultrasound examination of the patency of PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ vascular grafts at different periods of implantation: *A* – after 5 days; *B* – after 1 month; *C* – after 3 months

нослоем зрелых эндотелиальных клеток CD31$^+$, синтезирующих vWF. В тромбированном протезе (1 из 6) отсутствовали сформированные компоненты неоинтимы (рис. 6).

Гладкомышечный и мезенхимальный маркеры

На поверхности неоинтимы со стороны просвета проходимых протезов через 6 мес. после имплантации обнаружены клетки, в которых присутствовал виментин, распределение экспрессии данного маркера было схожим с нативной артерией (рис. 7). Толща неоинтимы проходимых протезов также содержала виментин в умеренном количестве и А-актин. Ожидаемо такими характеристиками не обладал тромбированный протез.

Коллагены I и IV типов

Коллаген IV типа в качестве базальной мембраны на поверхности неоинтимы присутствовал во всех проходимых протезах, также его наличие зафиксировано в неоадвентиции. Коллаген I экспрессировался на участках разной интенсивности в неоинтиме и неоадвентиции (рис. 8).

Обсуждение

Тканеинженерный сосудистый протез малого диаметра должен обладать схожими с нативной артерией биомеханическими свойствами для обеспечения комплаенса в гемодинамических условиях и предупреждения гиперплазии неоинтимы. Данные свойства можно отрегулировать подбором сочетания полимерной составляющей и способа изготовления материала. Низкая скорость кровотока и более высокое сопротивление в малокалиберных сосудах формируют риски раннего тромбообразования протеза в данной проекции имплантации, что является основной проблемой в клинической практике и прослеживается при тестировании прототипов сосудистых протезов малого диаметра на крупной животной модели [15]. Поэтому модифицирование полимерных протезов с целью снижения тромбогенности материала находиться в тренде разработок [16–18]. Часто для этих целей используют гепарин [19, 20]. Выбор животной модели вносит весомый вклад в результаты исследования. Наш путь тестирования протезов кровеносных сосудов начинался с имплантации

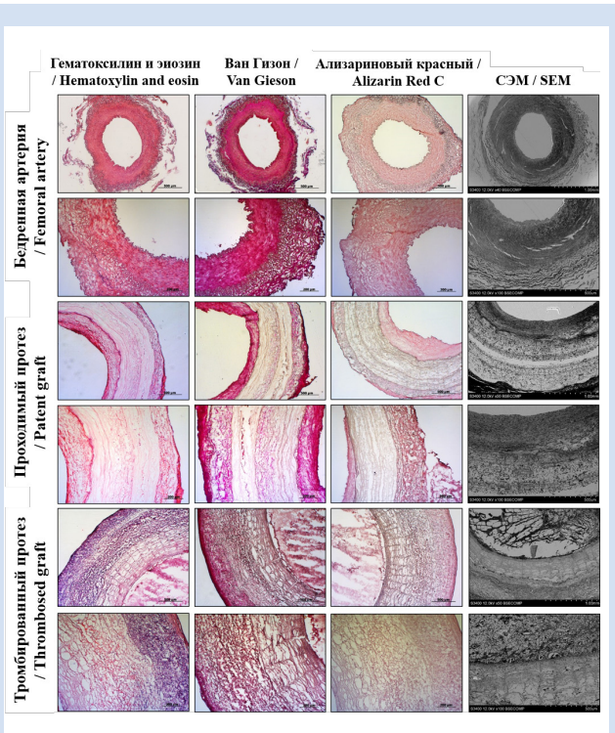


Рисунок 5. Результаты гистологического исследования и сканирующей электронной микроскопии эксплантированных сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$. Линейка = 500 и 200 мкм для изображений с окраской гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, ализариновым красным С; 1,0 и 500 мкм для изображений СЭМ

Figure 5. The results of histological examination and scanning electron microscopy of explanted PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ vascular grafts. Scale bar = 500 microns and 200 microns for images with hematoxylin and eosin, Van Gieson, Alizarin Red C; 1.0 mm and 500 microns for images of SEM

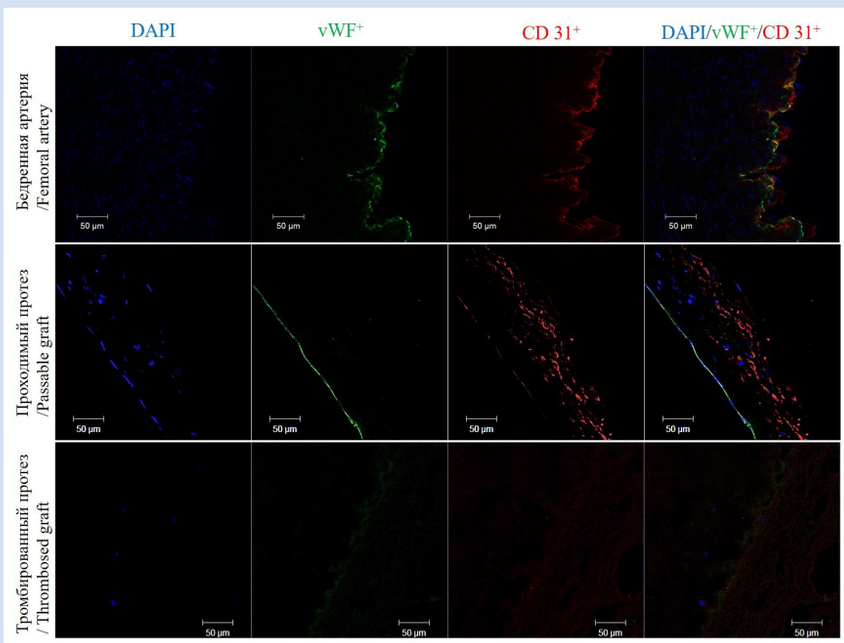


Рисунок 6. Результаты иммунофлуоресцентного исследования сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ на маркеры зрелых эндотелиальных клеток фактор Виллебранда vWF (зеленое свечение) и CD31$^+$ (красное свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 6. Results of immunofluorescence examination of PCL/PU/GFmix/$^{Ило/Нер}$ vascular grafts for markers of Willebrand factor vWF (green glow) and mature endothelial cells CD31$^+$ (red glow), cell nuclei stained with DAPI (blue glow). Scale bar = 50 microns

протезов диаметром 1,5–2,0 мм в брюшную часть аорты крыс: получали высокую проходимость, скорую эндотелизацию при условии минимального модифицирования, предполагающего только факторы роста либо поверхностную иммобилизацию RGD-пептидов [11, 21]. С переходом на тестирование изделий на модели овцы процент проходимости разных прототипов протезов резко снизился, что привело к необходимости повышения тромборезистентных свойств протезов и изучению гемостазиологического профиля у овец на различных этапах имплантации с целью коррекции интра- и послеоперационной антиагрегантной терапии [22, 23]. Также ряд исследователей сообщили о неудовлетворительных результатах тестирования своих разработок полимерных сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы, связанных с тромбозами и аневризмами [24, 25]. G. Soldani и соавт. указали на высокую проходимость биодеградируемых протезов диаметром 4 мм на основе полиэфируретана и полидиметилсилоксана в локации сонной артерии овцы, однако зафиксированы аневризматические расширения стенок протезов [26].

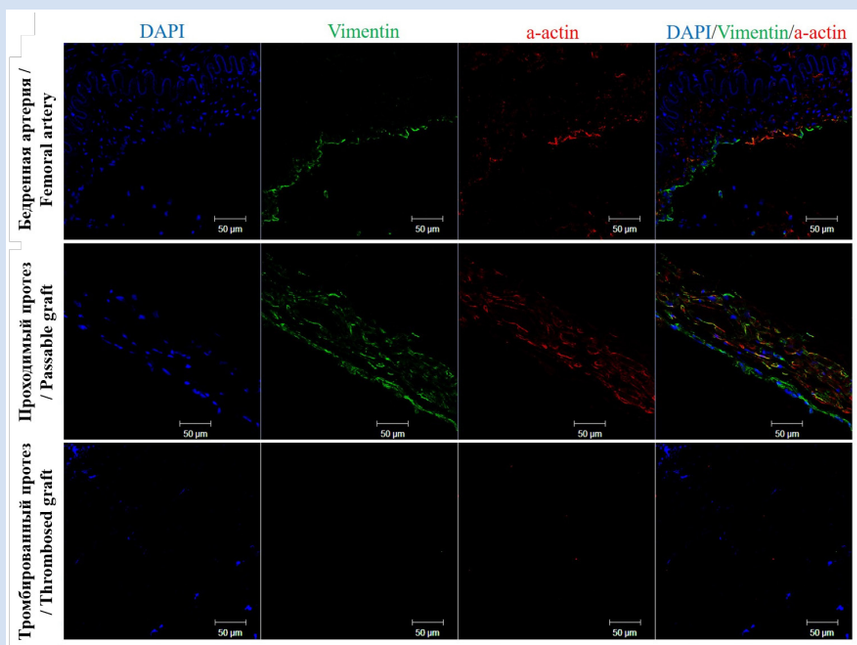


Рисунок 7. Результаты иммунофлуоресцентного исследования сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ на маркеры a-actin (красное свечение) и vimentin (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 50 мкм

Figure 7. The results of immunofluorescence examination of PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ vascular grafts for markers a-actin (red glow) and vimentin (green glow), cell nuclei stained with DAPI (blue glow). Scale bar = 50 microns

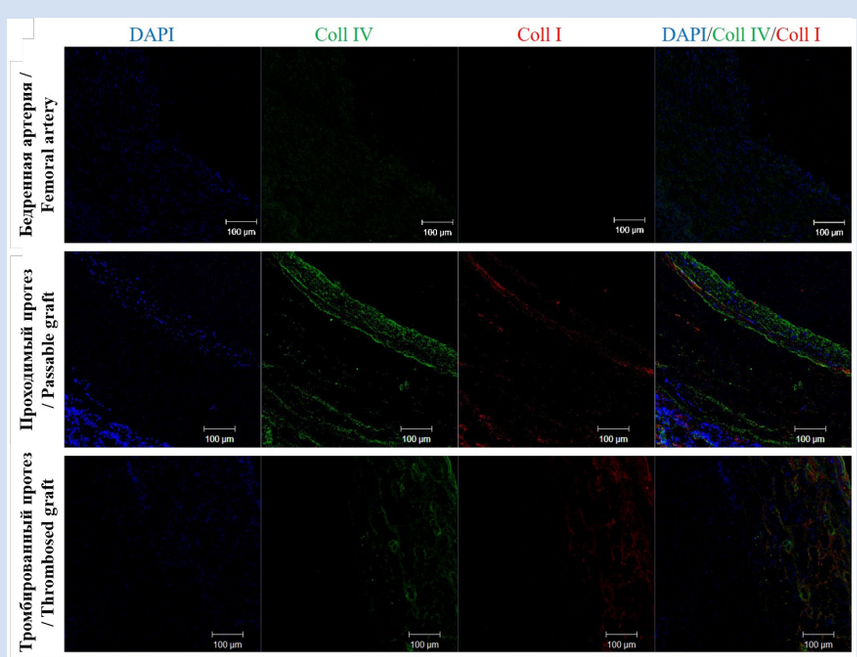


Рисунок 8. Результаты иммунофлуоресцентного исследования сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ на маркеры коллагена I типа (красное свечение) и коллагена IV типа (зеленое свечение), ядра клеток окрашены DAPI (синее свечение). Линейка = 100 мкм

Figure 8. Results of immunofluorescence examination of PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ vascular grafts for markers of type I collagen (red glow) and type IV collagen (green glow), cell nuclei stained with DAPI (blue glow). Scale bar = 100 microns

Собственная последняя разработка сосудистого протеза PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$, предусматривающая потенциальное преодоление основных рисков по ограничению проходимости, основана на изготовлении каркаса изделия методом эмульсионного электроспиннинга из композиции взаимодополняющих полимеров (PCL и PU) с инкорпорированными проангиогенными факторами и формированием атромбогенного лекарственного покрытия.

Хирургические свойства протеза оценены действующими хирургами НИИ КПССЗ и ГБУЗ «КККД», отмечены легкость и пластичность материала, податливость его стенки на прорезывание ножницами и прокол иглой от нити при имплантации.

Долгосрочное наблюдение *in vivo* на крупных животных моделях имеет решающее значение для тестирования сосудистого протеза малого диаметра перед этапом клинического применении. Модели овцы, собаки и свиньи остаются основными вариантами выбора ито-

говых тестирований таких изделий [27]. Преклиническое исследование сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$, проведенное на модели крупных приматов-павианов (Papio hamadryas), позволило оценить эффективность сосудистых протезов на модели, максимально приближенном организме к человеку. Так, основываясь на результатах УЗИ, получена 100% ранняя проходимость протезов (6 из 6), спустя 6 мес. после имплантации протезов проходимость снизилась до 83,3% (5 из 6). В сравнении с результатами экспериментов по имплантации схожих протезов в сонную артерию овцам мы добились 62,5% проходимости к концу первой недели и 50% – к концу 18-го мес. [28]. Также стоит отметить 100% устойчивость протезов сосудов к развитию аневризм на всем сроке имплантации, что было достигнуто включением полиуретана в состав полимерной композиции протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$. Эксплантированные протезы визуально напоминали нативную сосудистую ткань, анастомозы были идентифицированы только по наличию швов, пристеночных тромбов и явного сужения просвета в проходимых протезах не выявлено. Морфологическое исследование эксплантированных образцов показало высокую сохранность каркаса изделия, низкую клеточную инфильтрацию, в основном представленную фибробластоподобными клетками и макрофагами. Ремоделирование стенки протеза было направлено на формирование трехслойной структуры, присущей нативной сосудистой ткани: определены неоинтима, медиа и неоадвентиция. Внутренний просвет проходимых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ выстлан вытянутыми эндотелиальными клетками, формировавшими сплошной монослой над вновь образованной базальной мембране. L. Ye с соавт. также опубликовали результаты, описывающие полноценное ремоделирование малокалиберного гепаринизированного сосудистого протеза на основе PCL, с образованием трехслойной ткани, замещением полимерной матрицы на естественный матрикс без воспаления и отложения кальция в течение 511 дней имплантации в позицию брюшной аорты собаки, однако констатировано появление аневризм стенки протезов [29]. Добавление полиуретана в PCL-основу сосудистого протеза позволило успешно преодолеть проблему аневризмообразования, усилив каркасность стенки изделия. Изучив морфологические особенности ремоделирования протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$, мы планируем сконцентрироваться на оценке генетического соответствия новообразованной сосудистой ткани относительно нативной артерии.

Заключение

Через 6 мес. после имплантации сосудистых протезов PCL/PU/GFmix/$^{Ilo/Hep}$ в бедренные артерии павианов констатировано формирование элементов новообразованной сосудистой ткани в зоне локации протезов без признаков сопутствующего воспаления, кальцификации и аневризмообразования. Наглядно продемонстрирована сохранность биологической активности инкорпорированных проангиогенных факторов, что привело к появлению полноценного эндотелиального монослоя.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Сергеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Торгунакова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., заключенного в целях реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р.

Информация об авторах

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат биологических наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных техно-логий отдела экспериментальной медицины федерального государственного

Author Information Form

Senokosova Evgenia A., PhD, Head of the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Krivkina Evgenia O., Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Миронов Андрей Владимирович, кандидат медицинских наук 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** 0000-0002-8846-5077

Сардин Егор Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Сергеева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4146-3373

Ханова Марьям Юрисовна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

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

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

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий 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** 0000-0002-8874-0788

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Mironov Andrey V., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8846-5077

Sardin Egor S., Junior Researcher at Laboratory of Anaesthesia and Intensive Care and Pathophysiology of Critical Illness, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

Sergeeva Tatyana Y., PhD, Ultrasound Diagnostics Specialist at the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation

Matveeva Vera G., 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

Khanova Maryam Yu., PhD, Junior Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8826-9244

Torgunakova Evgenia A., 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

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

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Вклад авторов в статью

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

Author Contribution Statement

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

КЕО – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*KEO* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
МАВ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*MAV* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
СЕС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*SES* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
СТЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*STYu* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
МВГ – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*MVG* – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content
ХМЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*KhMYu* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
ТЕА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*TEA* – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content
МРА – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*MRA* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content
АЛВ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание	*ALV* – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeyssens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. Tissue Eng Part B Rev. 2016; 22(1):68-100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100.

2. Moreno M.J., Ajji A., Mohebbi-Kalhori D., Rukhlova M., Hadjizadeh A., Bureau M.N. Development of a compliant and cytocompatible micro-fibrous polyethylene terephthalate vascular scaffold. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97(2):201-214. doi: 10.1002/jbm.b.31774.

3. Кривкина Е.О., Антонова Л.В. Результаты долгосрочной проходимости биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра с атромбогенным лекарственным покрытием на модели овцы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2):36-39. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S- 36-39.

4. Lee K.S., Kayumov M., Emechebe G.A., Kim D.W., Cho H.J., Jeong Y.J., Lee D.W., Park J.K., Park C.H., Kim C.S., Obiweluozor F.O., Jeong I.S. A Comparative Study of an Anti-Thrombotic Small-Diameter Vascular Graft with Commercially Available e-PTFE Graft in a Porcine Carotid Model. Tissue Eng Regen Med. 2022; 19(3):537-551. doi:10.1007/s13770-021-00422-4.

5. Lin C.H., Hsia K., Ma H., Lee H., Lu J.H. *In vivo* Performance of Decellularized Vascular Grafts: A Review Article. Int J Mol Sci. 2018; 19(7):2101. doi:10.3390/ijms19072101.

6. van de Laar B.C., van Heusden H.C., Pasker-de Jong P.C., van Weel V. Omniflow II biosynthetic grafts versus expanded polytetrafluoroethylene grafts for infrainguinal bypass surgery. A single-center retrospective analysis. Vascular. 2022;30(4):749-758. doi:10.1177/17085381211029815.

7. Toong D.W.Y., Toh H.W., Ng J.C.K., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S., Tan L.P., Ang H.Y., Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. Int J Mol Sci. 2020; 21(10):3444. doi:10.3390/ijms21103444.

8. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H., Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. Front Cardiovasc Med. 2021; 7:592361. doi:10.3389/fcvm.2020.592361.

9. Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г. Антонова Л.В., Кудрявцева Ю.А., Сейфалиан А.М., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Регенерация кровеносного сосуда на основе графта из поликапролактона в экспериментальном исследовании. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2016; 31(1): 53-57. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-53-57.

10. Глушкова Т.В., Севостьянова В.В., Антонова Л.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Сергеева Е.А., Васюков Г.Ю., Сейфалиан А.М., Барбараш Л.С. Биомеханическое ремоделирование биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра in situ. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016;18(2):99-109. doi:10.15825/1995-1191-2016-2-99-109.

11. Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Глушкова Т.В., Миронов А.В., Кривкина Е.О., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Влияние способа модифицирования трубчатого полимерного матрикса биомолекулами bFGF, SDF-1α и VEGF на процессы формирования *in vivo* тканеинженерного кровеносного сосуда малого диаметра. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2018;20(1):96-109. doi:10.15825/1995-1191-2018-1-96-109.

12. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost- and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers (Basel). 2022; 14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

13. Кудрявцева Ю.А., Овчаренко Е.А., Клышников

К.Ю., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Понасенко А.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Биологические протезы для сердечно-сосудистой хирургии – полувековая история и перспективы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(1):196-210. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210.

14. Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Кошелев В.А., Ханова М.Ю., Антонова Л.В. Тканеинженерный протез кровеносного сосуда: оценка качества материала и функциональной активности атромбогенного лекарственного покрытия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024; 13(3): 193-201.

15. Rickel A.P., Deng X., Engebretson D., Hong Z. Electrospun nanofiber scaffold for vascular tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021; 129:112373. doi:10.1016/j.msec.2021.112373.

16. Zhou S.Y., Li L., Xie E., Li M.X., Cao J.H., Yang X.B., Wu D.Y. Small-diameter PCL/PU vascular graft modified with heparin-aspirin compound for preventing the occurrence of acute thrombosis. Int J Biol Macromol. 2023; 249:126058. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126058.

17. Qiu S., Du J., Zhu T., Zhang H., Chen S., Wang C., Chen D, Lu S. Electrospun compliant heparinized elastic vascular graft for improving the patency after implantation. Int J Biol Macromol. 2023; 253(1):126598. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126598.

18. Ilanlou S., Khakbiz M., Amoabediny G., Mohammadi J., Rabbani H. Carboxymethyl kappa carrageenan-modified decellularized small-diameter vascular grafts improving thromboresistance properties. J Biomed Mater Res A. 2019;107(8):1690-1701. doi:10.1002/jbm.a.36684.

19. Zhang C., Xie Q., Cha R., Ding L., Jia L., Mou L., Cheng S., Wang N., Li Z., Sun Y., Cui C., Zhang Y., Zhang Y., Zhou F., Jiang X. Anticoagulant Hydrogel Tubes with Poly(ε-Caprolactone) Sheaths for Small-Diameter Vascular Grafts. Adv Healthc Mater. 2021; 10(19):e2100839. doi:10.1002/adhm.202100839.

20. Wu Y., Wagner W.D. Syndecan-4 Functionalization Reduces the Thrombogenicity of Engineered Vascular Biomaterials. Ann Biomed Eng. 2024; 52(7):1873-1882. doi:10.1007/s10439-023-03199-w.

21. Antonova L.V., Silnikov V.N., Sevostyanova V.V., Yuzhalin A.E., Koroleva L.S., Velikanova E.A., Mironov A.V., Godovikova T.S., Kutikhin A.G., Glushkova T.V., Serpokrylova I.Y., Senokosova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Y., Akentyeva T.N., Krivkina E.O., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Biocompatibility of Small-Diameter Vascular Grafts in Different Modes of RGD Modification. Polymers (Basel). 2019; 11(1):174. doi:10.3390/polym11010174.

22. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Y., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Integral and Local Methods for the Evaluation of the Hemostasiological Profile in Sheep at Various Stages of Implantation of a Biodegradable Vascular Graft. Sovrem Tekhnologii Med. 2022;14(5):26-34. doi:10.17691/stm2022.14.5.03.

23. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., Севостьянова В.В., Ткаченко В.О., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Разработка технологии формирования атромбогенного лекарственного покрытия для биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра. Современные технологии в медицине. 2020; 12(6):6-14. doi:10.17691/stm2020.12.6.01.

24. Fortin W., Bouchet M., Therasse E., Maire M., Héon H., Ajji A., Soulez G., Lerouge S.. Negative *In vivo* Results Despite Promising *In vitro* Data With a Coated Compliant Electrospun Polyurethane Vascular Graft. J Surg Res. 2022; 279:491-504. doi:10.1016/j.jss.2022.05.032.

25. Wang C., Li Z., Zhang L., Sun W., Zhou J. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. Med Eng Phys. 2020; 85:1-6. doi:10.1016/j.medengphy.2020.09.007.

26. Soldani G., Murzi M., Faita F., Di Lascio N., Al Kayal T., Spanò R., Canciani B., Losi P. *In vivo* evaluation of an elastomeric small-diameter vascular graft reinforced with a highly flexible Nitinol mesh. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2019; 107(4):951-964. doi:10.1016/10.1002/jbm.b.34189.

27. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their *In vivo* Evaluation in Large Animals and Humans. Cells. 2021; 10(3):713. doi:10.1016/10.3390/cells10030713.

28. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Ханова М.Ю., Великанова Е.А., Матвеева В.Г., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сенокосова Е.А., Глушкова Т.В., Синицкий М.Ю., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Результаты преклинических испытаний биодеградируемых сосудистых протезов малого диаметра на модели овцы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022; 24(3):80-93. doi:10.15825/1995-1191-2022-3-80-93.

29. Ye L., Takagi T., Tu C., Hagiwara A., Geng X., Feng Z. The performance of heparin modified poly(ε-caprolactone) small diameter tissue engineering vascular graft in canine-A long-term pilot experiment *in vivo*. J Biomed Mater Res A. 2021; 109(12):2493-2505. doi:10.1002/jbm.a.37243.

REFERENCES

1. Pashneh-Tala S., MacNeil S., Claeyssens F. The Tissue-Engineered Vascular Graft-Past, Present, and Future. Tissue Eng Part B Rev. 2016; 22(1):68-100. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0100.

2. Moreno M.J., Ajji A., Mohebbi-Kalhori D., Rukhlova M., Hadjizadeh A., Bureau M.N. Development of a compliant and cytocompatible micro-fibrous polyethylene terephthalate vascular scaffold. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97(2):201-214. doi: 10.1002/jbm.b.31774.

3. Krivkina E.O., Antonova L.V. Results of long-term patency of small-diameter biodegradable vascular prostheses with atrombogenic drug coating of sheep model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021;10(2):36–39. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S- 36-39. (in Russian)

4. Lee K.S., Kayumov M., Emechebe G.A., Kim D.W., Cho H.J., Jeong Y.J., Lee D.W., Park J.K., Park C.H., Kim C.S., Obiweluozor F.O., Jeong I.S. A Comparative Study of an Anti-Thrombotic Small-Diameter Vascular Graft with Commercially Available e-PTFE Graft in a Porcine Carotid Model. Tissue Eng Regen Med. 2022; 19(3):537-551. doi:10.1007/s13770-021-00422-4.

5. Lin C.H., Hsia K., Ma H., Lee H., Lu J.H. *In vivo* Performance of Decellularized Vascular Grafts: A Review Article. Int J Mol Sci. 2018; 19(7):2101. doi:10.3390/ijms19072101.

6. van de Laar B.C., van Heusden H.C., Pasker-de Jong P.C., van Weel V. Omniflow II biosynthetic grafts versus expanded polytetrafluoroethylene grafts for infrainguinal bypass surgery. A single-center retrospective analysis. Vascular. 2022;30(4):749-758. doi:10.1177/17085381211029815.

7. Toong D.W.Y., Toh H.W., Ng J.C.K., Wong P.E.H., Leo H.L., Venkatraman S., Tan L.P., Ang H.Y., Huang Y. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. Int J Mol Sci. 2020; 21(10):3444. doi:10.3390/ijms21103444.

8. Leal B.B.J., Wakabayashi N., Oyama K., Kamiya H., Braghirolli D.I., Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. Front Cardiovasc Med. 2021; 7:592361. doi:10.3389/fcvm.2020.592361.

9. Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Glushkova T.V., Burago A.Yu., Matveeva V.G., Antonova L.V., Kudryavtseva Yu.A., Seifalian A.M., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experimental study of polycaprolactone vascular graft for blood vessel

regeneration. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016; 31(1):53-57. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-53-57. (In Russian)

10. Glushkova T.V., Sevostyanova V.V., Antonova L.V., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Sergeeva E.A., Vasyukov G.Yu., Seifalian A.M., Barbarash L.S. Biomechanical remodeling of biodegradable small-diameter vascular grafts in situ. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2016;18(2):99-109. doi:10.15825/1995-1191-2016-2-99-109. (In Russian)

11. Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Glushkova T.V., Mironov A.V., Krivkina E.O., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Influence of bFGF, SDF-1α, or VEGF incorporated into tubular polymer scaffolds on the formation of small-diameter tissue-engineered blood vessel *in vivo*. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2018;20(1):96-109. doi:10.15825/1995-1191-2018-1-96-109. (In Russian)

12. Antonova L., Kutikhin A., Sevostianova V., Lobov A., Repkin E., Krivkina E., Velikanova E., Mironov A., Mukhamadiyarov R., Senokosova E., Khanova M., Shishkova D., Markova V., Barbarash L. Controlled and Synchronised Vascular Regeneration upon the Implantation of Iloprost- and Cationic Amphiphilic Drugs-Conjugated Tissue-Engineered Vascular Grafts into the Ovine Carotid Artery: A Proteomics-Empowered Study. Polymers (Basel). 2022; 14(23):5149. doi:10.3390/polym14235149.

13. Kudryavtseva Yu.A., Ovcharenko E.A., Klyshnikov K.Yu., Antonova L.V., Senokosova E.A., Ponasenko A.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Biological prostheses for cardiovascular surgery – a half-century history and development prospects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024; 13(1):196-210. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-1-196-210. (In Russian.)

14. Senokosova E.A., Krivkina E.O., Akentyeva T.N., Glushkova T.V., Koshelev V.A., Khanova M.Yu., Antonova L.V. Tissue-engineered vascular graft: assessment of material quality and activity of anti-trombogenic coating. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024; 13(3): 193-201. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-3-193-201. (In Russian)

15. Rickel A.P., Deng X., Engebretson D., Hong Z. Electrospun nanofiber scaffold for vascular tissue engineering. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2021; 129:112373. doi:10.1016/j.msec.2021.112373.

16. Zhou S.Y., Li L., Xie E., Li M.X., Cao J.H., Yang X.B., Wu D.Y. Small-diameter PCL/PU vascular graft modified with heparin-aspirin compound for preventing the occurrence of acute thrombosis. Int J Biol Macromol. 2023; 249:126058. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126058.

17. Qiu S., Du J., Zhu T., Zhang H., Chen S., Wang C., Chen D, Lu S. Electrospun compliant heparinized elastic vascular graft for improving the patency after implantation. Int J Biol Macromol. 2023; 253(1):126598. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126598.

18. Ilanlou S., Khakbiz M., Amoabediny G., Mohammadi J., Rabbani H. Carboxymethyl kappa carrageenan-modified decellularized small-diameter vascular grafts improving thromboresistance properties. J Biomed Mater Res A. 2019;107(8):1690-1701. doi:10.1002/jbm.a.36684.

19. Zhang C., Xie Q., Cha R., Ding L., Jia L., Mou L., Cheng S., Wang N., Li Z., Sun Y., Cui C., Zhang Y., Zhang Y., Zhou F., Jiang X. Anticoagulant Hydrogel Tubes with Poly(ε-Caprolactone) Sheaths for Small-Diameter Vascular Grafts. Adv Healthc Mater. 2021; 10(19):e2100839. doi:10.1002/adhm.202100839.

20. Wu Y., Wagner W.D. Syndecan-4 Functionalization Reduces the Thrombogenicity of Engineered Vascular Biomaterials. Ann Biomed Eng. 2024; 52(7):1873-1882. doi:10.1007/s10439-023-03199-w.

21. Antonova L.V., Silnikov V.N., Sevostyanova V.V., Yuzhalin A.E., Koroleva L.S., Velikanova E.A., Mironov A.V., Godovikova T.S., Kutikhin A.G., Glushkova T.V., Serpokrylova I.Y., Senokosova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Y., Akentyeva T.N., Krivkina E.O., Kudryavtseva Y.A., Barbarash L.S. Biocompatibility of Small-Diameter Vascular Grafts in Different Modes of RGD Modification. Polymers (Basel). 2019; 11(1):174. doi:10.3390/polym11010174.

22. Gruzdeva O.V., Bychkova E.E., Penskaya T.Y., Kuzmina A.A., Antonova L.V., Barbarash L.S. Integral and Local Methods for the Evaluation of the Hemostasiological Profile in Sheep at Various Stages of Implantation of a Biodegradable Vascular Graft. Sovrem Tekhnologii Med. 2022;14(5):26-34. doi:10.17691/stm2022.14.5.03.

23. Antonova L.V., Krivkina E.O., Rezvova M.A., Sevostyanova V.V., Tkachenko V.O., Glushkova T.V., Akentyeva T.N., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. A technology for anti-thrombogenic drug coating of small-diameter biodegradable vascular prostheses. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(6):6-14] doi:10.17691/stm2020.12.6.01. (In Russian)

24. Fortin W., Bouchet M., Therasse E., Maire M., Héon H., Ajji A., Soulez G., Lerouge S.. Negative *In vivo* Results Despite Promising *In vitro* Data With a Coated Compliant Electrospun Polyurethane Vascular Graft. J Surg Res. 2022; 279:491-504. doi:10.1016/j.jss.2022.05.032.

25. Wang C., Li Z., Zhang L., Sun W., Zhou J. Long-term results of triple-layered small diameter vascular grafts in sheep carotid arteries. Med Eng Phys. 2020; 85:1-6. doi:10.1016/j.medengphy.2020.09.007.

26. Soldani G., Murzi M., Faita F., Di Lascio N., Al Kayal T., Spanò R., Canciani B., Losi P. *In vivo* evaluation of an elastomeric small-diameter vascular graft reinforced with a highly flexible Nitinol mesh. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2019; 107(4):951-964. doi:10.1016/10.1002/jbm.b.34189.

27. Fang S., Ellman D.G., Andersen D.C. Review: Tissue Engineering of Small-Diameter Vascular Grafts and Their *In vivo* Evaluation in Large Animals and Humans. Cells. 2021; 10(3):713. doi:10.1016/10.3390/cells10030713.

28. Antonova L.V., Krivkina E.O., Khanova M.Yu., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Mironov A.V., Shabaev A.R., Senokosova E.A., Glushkova T.V., Sinitsky M.Yu., Mukhamadiyarov R.A., Barbarash L.S. Results of preclinical trials in a sheep model of biodegradable small-diameter vascular grafts. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022; 24(3):80-93. doi:10.15825/1995-1191-2022-3-80-93. (In Russian)

29. Ye L., Takagi T., Tu C., Hagiwara A., Geng X., Feng Z. The performance of heparin modified poly(ε-caprolactone) small diameter tissue engineering vascular graft in canine-A long-term pilot experiment *in vivo*. J Biomed Mater Res A. 2021; 109(12):2493-2505. doi:10.1002/jbm.a.37243.

Для цитирования: *Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Сардин Е.С., Сергеева Т.Ю., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Торгунакова Е.А., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Результаты преклинических испытаний протезов кровеносных сосудов малого диаметра на модели примата. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 90-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103*

To cite: *Senokosova E.A., Krivkina E.O., Mironov A.V., Sardin E.S., Sergeeva T.Yu., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Torgunakova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Results of preclinical tests of small-diameter tissue engineered vascular grafts on the primate model. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 90-103. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-90-103*

УДК 616.127-005.8-097.3-07
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115

ГЕТЕРОФИЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА – РЕДКАЯ, НО ЗНАЧИМАЯ ПРИЧИНА ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СЕРДЕЧНЫХ ТРОПОНИНОВ

А.М. Чаулин[1, 2], П.Д. Дуплякова[1, 2], Д.В. Дупляков[1, 2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

• Практикующие врачи регулярно сталкиваются с необъяснимыми (ложноположительными) причинами и механизмами повышения концентраций сердечных тропонинов. Одной из наиболее значимых и распространенных причин ложного повышения уровней сердечных тропонинов являются гетерофильные антитела. В отечественных и зарубежных базах данных отсутствуют статьи, в которых подробно систематизирована информация о распространенности, механизмах повышения и способах борьбы с данной причиной ложнополотельного повышения концентрация сердечных тропонинов, что и стало целью данной работы.

Резюме

Согласно традиционным представлениям, кардиоспецифические тропонины (cTnT и cTnI) являются наиболее важными лабораторными биомаркерами, обладающими высокой диагностической ценностью при инфаркте миокарда. Появление высоко- и ультрачувствительных систем определения cTnT и cTnI расширило диагностические возможности в отношении других заболеваний, при которых в патологический процесс вовлекается ткань миокарда, что тем самым представляет дополнительную прогностическую ценность. Учитывая столь важное значение и широкие возможности для использования cTnT и cTnI, которые не ограничиваются только диагностикой инфаркта миокарда, существует острая необходимость тщательного установления всех факторов, способных каким-либо образом повлиять или исказить результат лабораторного исследования сыворотки крови. Среди известных факторов, влияющих на повышение cTnT и cTnI в сыворотке крови, наибольшую роль играют гетерофильные антитела. В настоящем обзоре подробно рассмотрены основные причины образования гетерофильных антител, механизмы их влияния на концентрацию cTnT и cTnI, а также способы выявления и борьбы с гетерофильными антителами.

Ключевые слова Гетерофильные антитела • Сердечные тропонины • Ложноположительные результаты • Сердечно-сосудистые заболевания • Инфаркт миокарда

Поступила в редакцию: *12.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *13.08.2024;* ***принята к печати:*** *05.09.2024*

HETEROPHILE ANTIBODIES – A RARE BUT SIGNIFICANT CAUSE OF FALSE POSITIVE CARDIAC TROPONIN LEVELS

A.M. Chaulin[1, 2], P.D. Duplyakova[1, 2], D.V. Duplyakov[1, 2]

[1] State Budgetary Healthcare Institution "Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov", 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University", 89, Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

• Practitioners regularly encounter unexplained (false-positive) causes and mechanisms of increased concentrations of cardiac troponins. One of the most significant and common causes of false increases in cardiac troponin levels are heterophile antibodies. There are no articles in domestic and foreign databases that systematize in detail information about the prevalence, mechanisms of increase and ways to combat this cause of false-positive increase in cardiac troponin concentration, which was the purpose of this manuscript.

Для корреспонденции: *Полина Дмитриевна Дуплякова, polina_duplyakova@yahoo.com; адрес: ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070*

Corresponding author: *Polina D. Duplyakova, polina_duplyakova@yahoo.com; address: 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070*

Abstract

According to traditional concepts, cardiospecific troponins (cTnT and cTnI) are the most important laboratory biomarkers with high diagnostic value in myocardial infarction (MI). The development of new generations of methods for determining cTnT and cTnI, also called high- and ultra-sensitive methods, has expanded the diagnostic capabilities of cardiac troponins in relation to other diseases in which myocardial tissue is involved in the pathological process, thereby carrying additional prognostic value. Given the wide scope for use of cTnT and cTnI, which is not limited to the diagnosis of MI, there is an urgent need to carefully identify all factors that can in any significant way affect or distort the result of laboratory testing of blood serum for cTnT and cTnI. Among all known factors affecting the concentration of cTnT and cTnI, heterophile antibodies are the most significant in terms of the degree of change (increase) in serum levels. In this review, we will consider the main causes of the formation of heterophile antibodies, the mechanisms of their influence on the concentration of cTnT and cTnI, as well as methods for detecting and combating heterophile antibodies.

Keywords Heterophile antibodies • Cardiac troponins • False-positive result • Cardiovascular diseases • Myocardial infarction

Received: *12.07.2024;* ***received in revised form:*** *13.08.2024;* ***accepted:*** *05.09.2024*

Список сокращений

БГА – блокатор гетерофильных антител
ДИ – доверительный интервал
ИМ – инфаркт миокарда
КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиография
cTnT и cTnI – кардиоспецифические тропонины Т и I

REVIEWS

Введение

Благодаря двум ключевым критериям – высокой чувствительности и специфичности – кардиоспецифические тропонины Т и I (cTnT и cTnI) считаются наиболее эффективными биомаркерами инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Вместе с тем известно, что кроме миокарда тропонины экспрессируются в скелетной мышечной ткани и стенках полых и легочных вен [2–4].

С момента появления первых иммуноанализов методы определения cTnT и cTnI в сыворотке крови были усовершенствованы, что произвело революцию в диагностике ИМ. Прежде всего значительно повысилась их чувствительность: так, предел обнаружения, или минимальная определяемая концентрация, первых прототипов составлял ~100–500 нг/л, тогда как у современных иммуноанализов показатель может быть менее 1 нг/л [1, 5]. Так, у здоровых людей удалось определить крайне низкую концентрацию тропонина – 0,12 нг/л, т. е. практически в 10 раз меньшую, чем позволяют стандартные высокочувствительные методики. Благодаря такой высокой чувствительности тропонин I удалось определить у 96,8% абсолютно здоровых людей [6].

Высокая чувствительность новых (высоко- и ультрачувствительных) тест-систем позволила разработать ранние алгоритмы диагностики ИМ. В первые 1–3 ч низкие уровни cTnT и cTnI, которые ранее были невидимыми для умеренно чувствительных тест-систем, стали отчетливо фиксироваться современными иммуноанализаторами. Кроме того, удалось показать, что сердечные тропонины в низких концентрациях присутствуют в ротовой жидкости и моче [7, 8].

Вместе с тем хорошо известно, что cTnT и cTnI повышаются при многих патологических (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и другие) и физиологических (физические нагрузки, психоэмоциональные стрессы) состояниях [1, 9].

Выделяют три группы причин повышения сердечных тропонинов: повышение уровня cTnT и cTnI, обусловленное повреждением миокарда при первичном поражении сердца, повреждением миокарда при несердечных заболеваниях и повышение cTnT и cTnI, связанное с преаналитическими и аналитическими факторами. В последнем случае повышение уровня cTnT и cTnI происходит без какого-либо повреждения миокарда и обусловлено влиянием физико-химических (гемолиз, липемия, наличие сгустков в пробе и другие) либо биологических (наличие гетерофильных антител, повышение уровня билирубина, щелочной фосфатазы, ревматоидного фактора) факторов на результат лабораторного исследования.

Повышение cTnT и cTnI, обусловленное аналитическими и преаналитическими факторами не только не несет диагностической и прогностической ценности, но и крайне нежелательным образом может влиять на лечебно-диагностический процесс. Наиболее значимый вклад с точки зрения изменения концентрации (степени повышения) сердечных тропонинов вносят гетерофильные антитела. В этой работе мы последовательно рассмотрим причины и механизмы образования гетерофильных антител, обсудим их влияние на концентрацию cTnT и cTnI, а также способы выявления и борьбы с данной интерференцией.

Влияние гетерофильных антител на концентрацию cTnT и cTnI: клинические данные

Поиск оригинальных исследований и клинических случаев, посвященных сердечным тропонинам, осуществлен в базе данных PubMed/Medline с использованием ключевых слов heterophilic antibodies, cardiac troponins, troponin I, troponin T. Были найдены 34 работы, удовлетворяющие критериям поиска, из них 13 – клинические случаи.

Гетерофильные антитела представляют собой эндогенные антитела в сыворотке/плазме человека, которые могут мешать иммунологическим анализам, приводя к ложному завышению или (редко) занижению измеренных значений [10–14]. Распространенность гетерофильных антител чрезвычайно вариабельна и составляет 0,1–3% в общей популяции [12]. Основными причинами образования гетерофильных антител являются контакты с домашними и дикими животными, переливание крови, аутоиммунные заболевания, гематологические злокачественные новообразования, диализ и беременность [13]. Гетерофильные антитела в последнее время стали предметом активного внимания, т. к. демонстрируют значимое влияние на результаты лабораторных показателей. При этом подобная интерференция затрагивает практически все сферы медицины, не ограничиваясь только кардиологией. A. Morton в статье с примечательным названием «Когда лабораторные анализы лгут … гетерофильные антитела» (When lab tests lie … heterophile antibodies) отмечает, что гетерофильные антитела создают ряд проблем в диагностике многих заболеваний, при которых используются иммунохимические (иммуноферментные, иммунохемилюминесцентные, иммунофлуоресцентные, радиоиммунные и другие) методы определения биомаркеров. Гетерофильные антитела могут влиять на широкий спектр лабораторных тестов, приводя к ложному повышению онкомаркеров, уровней гормонов, маркеров ИМ, мониторинга лекарственной терапии и др. [13].

Первый клинический случай ложноположительного результата cTnI, обусловленного влиянием гетерофильных антител, описан в 1998 г. T. Fitzmaurice с соавт. Пациент 69 лет перенес операцию по поводу инфраренальной аневризмы. Концентрация cTnI после операции составила 106 мкг/л при норме 0,5 мкг/л. Спустя 5 ч от момента первого определения концентрация cTnI возросла примерно в полтора раза – до отметки 146 мкг/л, что наводило врачей на мысли о возникновении ишемического повреждения миокарда. В то же время данные клинико-функциональных методов, в том числе ЭКГ, не подтверждали развитие ишемии миокарда, а концентрация другого маркера – креатинфосфокиназы МВ-изоформы (КФК-МВ) – также была в пределах нормы (2,9 мкг/л). После обработки данной пробы специальным раствором – блокатором гетерофильных антител (БГА) – концентрация cTnI снизилась до 1,5 мкг/л, хотя все еще была выше нормы. При исследовании образцов крови пациента (необработанного и обработанного БГА) другими иммунохимическими тест-системами концентрации cTnI и cTnT оказались в пределах нормы (ниже 0,5 мкг/л) [15].

Двумя годами позже S. Kazmierczak с соавт. обнаружили ложноположительное повышение cTnT и cTnI у 75-летней белой женщины после хирургической операции. Примечательно, что в период нахождения в стационаре уровни cTnT и cTnI то повышались, доходя до 40 мкг/л, то резко снижались, что косвенным образом свидетельствовало о влиянии каких-то других факторов (не ишемии) на результат. Кроме того, при инкубации образцов крови с неиммунной мышиной сывороткой происходило уменьшение уровней cTnI и cTnT во всех полученных от пациентки образцах примерно в два раза [16].

K. Yeo с соавт. проанализировали 200 образцов сыворотки крови с положительными значениями cTnI. После добавления БГА оказалось, что четыре образца крови имели ложноположительные результаты, т. е. процент ложноположительных результатов в данной популяции составил 2%. Концентрация cTnI в необработанных и обработанных БГА образцах крови менялась от 2 до 70 раз. Тестирование тех же самых образцов крови при помощи другой системы определения cTnI не показало признаков интерференции гетерофильных антител [17]. D. Uettwiller-Geiger с коллегами исследовали уровни cTnI в 101 образце сыворотки крови пациентов при помощи тест-системы Access AccuTnI (Beckman Coulter, США) и обнаружили интерференцию гетерофильными антителами в двух образцах, т. е. 2%. Инкубация данных образцов с ГБА эффективно снижала концентрацию cTnI до референтных значений [18].

G. White с соавт. описали случай ложноположительного повышения cTnT у 46-летнего мужчины, который обратился к врачу с жалобами на боли в груди и левой руке. Концентрация cTnT в цельной крови, измеренная при помощи количественного экспресс-анализа Roche CARDIAC T (Roche

Diagnostics, Швейцария), составила 0,59 мкг/л, что в 5,9 раза выше верхней референтной границы (0,1 мкг/л). В связи с подозрением на ИМ пациенту выполнена коронарная ангиография, которая оказалась нормальной. Исследование концентрации cTnT в плазме крови пациента на другом анализаторе (Roche T STAT, Roche Diagnostics, Швейцария) также не показало повышенных значений. После обработки цельной крови нормальной мышиной сывороткой (Sigma-Aldrich, США) уровень cTnT снизился до референтного предела (0,1 мкг/л) [19]. Сразу два случая ложноположительного повышения cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия), обусловленного гетерофильными антителами, были описаны итальянскими исследователями под руководством M. Cassin. В первом случае у 64-летней женщины с тромбоэмболией легочной артерией значения cTnI постоянно варьировали в повышенных пределах (от 23 до 0,43 мкг/л) по сравнению с референтным диапазоном (0,13 мкг/л). Хотя врачи и подозревали наличие повреждения миокарда, нередко характерное для тромбоэмболии легочной артерии, их смущал тот факт, что ЭКГ и значения КФК-МВ были в норме, в результате чего они заподозрили интерференцию. После обработки пробы пациента БГА уровень cTnI оказался ниже верхнего контрольного предела (< 0,13 мкг/л). У второй пациентки, поступившей в отделение неотложной помощи с болями в груди, также отмечались колебания уровня cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) – от 0,19 до 0,36 мкг/л, что наводило на мысль об ИМ. Однако нормальные данные ЭКГ и уровни КФК-МВ все также смущали при постановке окончательного диагноза. Обработка проб раствором БГА привела к нормализации значений cTnI и помогла исключить диагноз ИМ [20].

R.J. Knoblock с соавт. описали клинический случай ложноположительного повышения cTnI у 53-летней пациентки, которая в прошлом перенесла ИМ. Больная была госпитализирована с жалобами на боль в груди с подозрением на повторный ИМ. Концентрация cTnI (Abbott AxSYM cTnI, Abbott Laboratories, США) в сыворотке крови при поступлении составила 6,2 мкг/л, что было значительно выше референтного значения (0,4 мкг/л). При взятии крови через 8 и 24 ч от момента поступления уровень cTnI составил 5,5 и 5,1 мкг/л соответственно. Однако данные ЭКГ и уровни КФК и КФК-МВ были в пределах нормы. Проба с дипиридамолом также не показала признаков ишемии миокарда, а по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) фракция выброса соответствовала норме. Позже данная пациентка несколько раз обращалась с подобными жалобами в отделение неотложной помощи. По результатам коронарографии не было выявлено признаков аномалий просвета венечных сосудов. В целом за 3 мес. у нее зарегистрировано 16 положительных результатов cTnI на анализаторе Abbott AxSYM (Abbott Laboratories, США). Из-за постоянно повышенного уровня cTnI, не соответствующего клинической картине, данным клинико-функциональных методов исследования и лабораторным результатам других кардиомаркеров, был заподозрен ложноположительный результат. При определении cTnT (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Швейцария) и cTnI на другой тест-системе (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) результаты оказались ниже предела обнаружения для данных тест-систем. Примечательно, что в отличие от других случаев, добавление БГА у этой пациентки приводило к еще большему повышению концентрации cTnI. Для удаления интерферирующих антител исследователи пропускали образец сыворотки крови через иммобилизированную колонку с белком А (Sigma-Aldrich, США), после чего концентрация cTnI снизилась с 7,9 до 0,2 мкг/л [21].

W. Kim и соавт. были выявлены 25 случаев ложноположительного повышения cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия), обусловленного гетерофильными антителами класса G (IgG). Данные пациенты страдали различными заболеваниями, которые, по мнению исследователей, могли индуцировать образование гетерофильных антител: эндокринные нарушения, недавние операции, болезни сердца, почечная недостаточность, легочные заболевания, желудочно-кишечные заболевания, рак и заболевания соединительной ткани. Затем исследователи оценили эффективность нейтрализации интерферирующего эффекта гетерофильных антител при помощи БГА. В 9 из 13 образцов сыворотки крови действие БГА было эффективным и приводило к значительному снижению уровней cTnI. Вместе с тем в четырех образцах сыворотки крови нормализовать значения cTnI не удалось ни при помощи БГФ, ни мышиной сыворотки, содержащей иммуноглобулины IgG1/IgG2a, на основании чего авторы предположили существование в данных образцах гетерофильных антител со специфичностью к компонентам анализа, отличным от гетерофильных антител или мышиного иммуноглобулина [22].

M. Zaninotto с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения cTnI у 29-летней женщины с инфекционным миокардитом в анамнезе. Концентрации cTnI, определенные при помощи системы Dade Behring Dimension RxL (Siemens Healthineers, Германия), были значительно повышены и варьировали от 6,0 до 12,2 мкг/л при норме до 0,15 мкг/л. Заподозрив некорректно завышенный результат на основании несоответствия лабораторных данных клинической картине, исследователи измерили уровни cTnI при помощи других

тест-систем, концентрация при этом оказалась диагностически незначимой. Предположив влияние гетерофильных антител, исследователи обработали пробу сыворотки крови реактивом БГА, что привело к резкому падению концентрации cTnI – с 7,73 до 0,15 мкг/л [23].

S. Fleming с соавт. изучали распространенность ложноположительных значений cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США). Для этого исследователи систематически инкубировали все образцы сыворотки крови, превышающие диагностический порог. Общая распространенность ложноповышенных тропонинов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, составила 3,1% (95% доверительный интервал (ДИ) от 2,0–4,4) в общей популяции и 14,8% (95% ДИ 9,9–20,9) у пациентов с диагностически значимыми значениями cTnI [24].

Исследуя уровни cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия) в сыворотке крови 60 пациентов с легионеллезом, M. Garcia-Mancebo с соавт. обнаружили, что в 47% случаев концентрация cTnI превышала референтную границу (0,1 мкл/л). Авторы отметили интересную особенность: регрессионный анализ между серологическим титром антител к бактерии *Legionella pneumophila* и концентрацией cTnI в образце с интерференцией продемонстрировал достоверную корреляцию ($r = 0,72$; $p < 0,05$) [25].

C. Bionda с соавт. сообщили о случае ложноположительного повышения уровня cTnI (Dade Behring Xpand, Siemens Healthineers, Германия) у пациента, госпитализированного с астенией, экзофтальмом и синусовой тахикардией. Хотя концентрация cTnI была значительно повышена, данные клинической картины и ЭКГ не соответствовали ишемическому повреждению миокарда. После обработки пробы крови БГА концентрация cTnI упала с 11,4 до 0,08 мкг/л [26].

Y. Zhu с соавт. обнаружили ложноположительный cTnI у 88-летнего пациента, направленного в отделение неотложной помощи по поводу аспирационной пневмонии. Уровень cTnI, измеренный при помощи тест-системы ADVIA Centaur (Siemens Healthineers, Германия), составил 19,99 мкг/л при норме до 0,06 мкг/л. Из-за несоответствия значений cTnI клинической картине принято решение повторить исследование образца крови при помощи другой тест-системы Abbott i-STAT cTnI (Abbott Laboratories, США). Как и ожидалось, концентрация cTnI оказалась ниже верхнего референтного предела (< 0,09 мкг/л). После инкубации образца сыворотки крови данного пациента уровень cTnI, оцененный при помощи тест-системы ADVIA Centaur, значительно снизился до 0,03 мкг/л [27].

S. Ghali с соавт. описали клинический случай ложно повышенного cTnI у 74-летнего пациента, поступившего в отделение неотложной помощи с клинической картиной, напоминавшей ИМ: боль в груди, нарастание одышки. Уровень cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США) был значительно повышен (до 77,28 мкг/л) при референтном интервале 0,00–0,04 мкг/л для данной тест-системы. Вместе с тем данные ЭКГ не соответствовали ишемии миокарда, а свидетельствовали о блокаде правой ножки пучка Гиса, гипертрофии стенок левых камер сердца. Другие определенные у данного пациента кардиомаркеры, в отличие от cTnI, находились в референтных пределах: миоглобин – 50 нг/мл, КФК-МВ – 5,2 нг/мл, КФК – 74 МЕ/л, Д-димеры – 0,33 мкг/л. По данным трансторакальной ЭхоКГ выявлены гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция легкой степени и нормальная фракция выброса без признаков нарушений локальной сократимости. Несмотря на то что данные морфологические изменения миокарда (гипертрофия миокарда) могут в некоторой степени объяснить повышение концентрации сердечных тропонинов, в данном случае степень повышения оказалась слишком значительна и никак не могла соответствовать состоянию пациента. Кроме того, уровень креатинина, свидетельствующий о состоянии почечной фильтрации, также был в норме, что дополнительно исключило причину повышения cTnI, обусловленную снижением его элиминации из кровотока. Уровни cTnI оставались повышенными на протяжении всей госпитализации, сохраняя непропорциональность по отношению к другим кардиомаркерам (миоглобину, КФК-МВ и КФК), которые оставались нормальными либо незначительно повышенными на протяжении всего периода. Сомневаясь в результатах уровня cTnI, полученных в своей лаборатории, было принято решение отправить образцы сыворотки пациента в лабораторию другой больницы, где использовался другой иммунологический метод определения cTnI (ADVIA Centaur, Siemens Healthineers, Германия). Уровни cTnI в пробах, полученных от данного пациента, все время были ниже 0,01 мкг/л. Проводя дальнейшее изучение влияния гетерофильных антител, исследователи добавляли в сыворотку крови пациента 10 различных блокирующих реагентов, произведенных лабораторией Scantibodies: иммуноглобулины классы G (IgG) козы, IgG мыши, IgG кролика, IgG крупного рогатого скота, Poly Mak 33, Scavenger ALP, AP Mutein, HBR-1, HBR-не мышиный и TRU-блок. Первые семь реактивов, перечисленные выше, являются специфическими реагентами, блокирующими гетерофильные антитела. Последние три – реагенты, блокирующие неспецифические гетерофильные антитела. Девять из десяти блокаторов не оказали влияния на результирующий уровень cTnI. Однако добавление HBR-1, неспецифического блокирующего реагента, снизило результат тропонина более чем на 90% от пер-

воначального значения, что указывало на успешную блокировку гетерофильных антител данного пациента. Еще одним интересным наблюдением авторов было то, что титр уровня гемоглобина на всем протяжении госпитализации пациента тесно коррелировал с концентрацией cTnI, т. е. отражал влияние гетерофильных антител и мог использоваться в качестве суррогатного маркера титра гетерофильных антител. Так, в процессе стационарного лечения у пациентки открылось обусловленное антикоагулянтной терапией кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, что привело к падению уровней гемоглобина, вслед за которым произошло снижение уровня cTnI, обусловленное падением титра гетерофильных антител [28].

Датские исследователи H. Nørlund с соавт. описали случай ложноположительного повышения cTnI у 32-летней беременной пациентки, поступившей с жалобами на боль в груди и одышку. Применение дополнительных методов клинико-функциональной и лабораторной диагностики позволило исключить основные причины – ИМ, тромбоэмболию легочной артерии, миокардит и др. Исследователи выдвинули предположение о том, что данные изменения были связаны с беременностью [29].

J. Nguyen с соавт. также недавно сообщили об интересном клиническом случае ложноположительного повышения cTnI (Access AccuTnI+3, Beckman Coulter, США) у 52-летнего пациента, обратившегося в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Уровень cTnI был повышен при поступлении и оставался таким (не повышаясь и не понижаясь) на протяжении всего стационарного периода. При этом данные ЭКГ и результаты суррогатных биомаркеров ИМ (КФК, КФК-МВ, миоглобина) в период госпитализации не свидетельствовали об ишемии и/или повреждении ткани миокарда. Пациенту также были выполнены ЭхоКГ, катетеризация сердца и компьютерная томография, однако были выявлены только незначительные изменения со стороны сердца (регургитация на трехстворчатом клапане I степени, незначительные выпот в перикард, а также признаки необструктивного поражения коронарного русла). С учетом сомнения в результате лабораторного исследования образец сыворотки этого пациента был отправлен для исследования cTnI в другую лабораторию, где использовалась тест-система Advia Centaur TnI-Ultra Assay (Siemens Healthineers, Германия). Тропонин данного пациента оказался отрицательным. С целью выявления причин интерференции исследователи разводили образец сыворотки крови в 2 раза, что в нормальных условиях должно было привести к пропорциональному падению уровня тропонинов, однако значения в данном случае, напротив, выросли до 6,13 мкг/л, что является одним из признаков интерференции гетерофильными антителами. Вместе с тем добавление БГА не привело к нормализации тропонинов, и при исследовании сыворотки крови на гетерофильные антитела они оказались отрицательными [30].

L. Manjunath с соавт. сообщили о случае возможного влияния гетерофильных антител на концентрацию тропонина I у молодого пациента. Больной поступил в отделение неотложной помощи с дискомфортом в груди. Уровень cTnI при поступлении составил 0,123 мкг/л (при норме до 0,055 мкг/л), а позднее повысился до 0,124 и 0,213, что характерно для классического ИМ. Кроме того, в пользу ИМ свидетельствовал неблагоприятный липидный профиль пациента: общий холестерин натощак – 235 мг/дл, липопротеин низкой плотности – 170 мг/дл, липопротеин высокой плотности – 38 мг/дл, триглицериды – 124 мг/дл. Однако лабораторные данные по другим суррогатным маркерам ИМ и функциональные исследования не показали признаков повреждения миокарда, которые могли бы привести к таким значимым повышениям тропонина I. При сборе анамнеза выяснилось, что он активно занимается спортом и накануне поступления пробежал несколько километров, готовясь к марафонскому забегу, на основании чего у исследователей сформировалась точка зрения о влиянии физических нагрузок. Тем не менее в данном случае маловероятно, что исказить результат могло только выполнение физической нагрузки. При последующем наблюдении у пациента определена хроническая тропонинемия вне связи с физическими нагрузками. Тем самым, исключив все известные факторы, которые могли бы повлиять на результат, исследователи пришли к выводу о возможном влиянии гетерофильных антител [31].

Влияние гетерофильных антител на концентрацию высоко- и ультрачувствительных тропонинов на данном этапе изучено недостаточно [32, 33]. Так, S. Baroni с соавт. (2019) описали случай ложноположительного повышения высокочувствительного тропонина I (TNIH Centaur XPT, Siemens Healthineers, Германия) у 52-летнего мужчины, поступившего с болями в груди, иррадиирущими в левую руку. Данные физикального обследования соответствовали норме. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм и отсутствие значительных изменений ST–T. Артериальное давление было повышено до 170/90 мм рт. ст. Лабораторные показатели, включая креатинин и креатинкиназу, находились в пределах референтных диапазонов. Сердечный тропонин, измеренный стандартным анализом cTnl Ultra (Siemens Healthineers, Германия), был отрицательным как при поступлении, так и через 3 ч (0,012 и 0,008 мкг/л соответственно, норма до 0,040 мкг/л). Вместе с тем исследование образца крови на другом высокочувствительном анализаторе TNIH Centaur XPT Siemens (норма до 47 нг/л)

показало повышенные уровни тропонина I – 129 и 140 нг/л при поступлении и через 3 ч соответственно. До этого эпизода исследователи протестировали при помощи данного набора около 100 здоровых пациентов – у всех значения укладывались в референтный диапазон. Помимо лабораторного обследования данному пациенту также проведены ЭКГ, ЭхоКГ и стресс-тест ЭКГ, по результатам которых не выявлено признаков ишемии миокарда, которая бы могла привести к такому ощутимому повышению тропонинов. В дальнейшем врачи продолжили наблюдение и при взятии крови через 6 и 12 ч также отмечали повышенные уровни на анализаторе TNIH Centaur XPT Siemens (132 и 128 нг/л соответственно), тогда как на анализаторе cTnl Ultra Siemens показатели, напротив, были отрицательными. Для выяснения причины интерференции сыворотку пациента последовательно разбавляли образцом сыворотки с неопределяемой концентрацией тропонина, чтобы проверить линейность результатов. Последовательные разведения показали, что значения, полученные с помощью набора TNIH Centaur XPT, были нелинейными (1:2 – 55 нг/л, 1:4 – 33 нг/л, 1:8 – 21 нг/л, 1:16 – 12 нг/л, 1:32 – 9 нг/л), что позволяет предположить наличие интерферирующего вещества в образце пациента [32].

N. Lacusik с соавт. представили клинический случай ложноположительного cTnI у 53-летней женщины, госпитализированной в отделение неотложной помощи с жалобами на дискомфорт за грудиной. При осмотре не выявлено отклонений, по данным ЭКГ отсутствовали ишемические изменения, при ЭхоКГ не установлено зон нарушения сократимости, но значение cTnI составило 1 359 нг/л, что послужило поводом для проведения коронарографии. По результатам вмешательства был обнаружен пограничный 70% стеноз левой огибающей артерии в проксимальном сегменте, с последующей имплантацией стента с лекарственным покрытием. Пациентка была выписана на 7-е сут без осложнений. Затем, через 3 нед., потребовалась повторная госпитализация в связи с жалобами на боль за грудиной. На ЭКГ не было обнаружено ишемических изменений, но из-за значительного повышения cTnI проведена срочная коронарография. Не определено тромбоза стента, рестеноза или новых стенозов в других артериях. За весь период госпитализации значения cTnI оставались повышенными. Пациентка была переведена в отделение реабилитации, где так же отмечен эпизод загрудинных болей, уровень cTnI составил 1 111 нг/л. При нескольких повторных измерениях уровень cTnI оставался аналогичным. Принимая во внимание этот факт, исследователи подозревали наличие гетерофильных антител у пациентки [34].

L.G. Santos с соавт. сообщили о пациентке в возрасте 57 лет со стойким повышением уровня cTnI после клинически предполагаемого перенесенного миокардита. Больная была госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на боль за грудиной с иррадиацией в левую верхнюю конечность длительностью более 3 ч. При проведении клинического обследования особенностей не выявлено, за исключением сообщения пациентки о перенесенном гриппе за две недели до госпитализации. На ЭКГ регистрировались отрицательные зубцы Т в отведениях V1 и V2, двухфазные зубцы Т в отведениях V3–V5. Определено повышение креатинкиназы до 380 МЕ/л (референтное значение 10–195 МЕ/л) и cTnI (6,24 нг/мл при норме менее 0,04 нг/мл). Пациентке проведена коронарография без обнаружения обструктивных поражений коронарных артерий. Поставлен диагноз «миоперикардит», начато соответствующее лечение с последующей выпиской из стационара. Спустя 4 нед. пациентка вновь обратилась за медицинской помощью с аналогичными жалобами. Уровень cTnI составил 10,46 нг/мл. Повторно проведена коронарография – без особенностей. На 4-й день госпитализации уровень cTnI составил 26,81 нг/мл. В связи с ростом концентрации сердечного тропонина без видимой клиники сделано предположение о наличии циркулирующих гетерофильных антител в крови, что и было подтверждено позднее [35].

В *таблице* суммированы основные существующие данные о влиянии гетерофильных антител на уровни сердечных тропонинов.

В целом можно отметить, что влиянию гетерофильных антител подвержены практически все тест-системы, используемые для определения cTnT и cTnI. По данным одних исследователей, определенная тест-система мало подвержена влиянию гетерофильных антител, тогда как по другим данным та же самая тест-система может зачастую выдавать ложноположительные результаты. Исходя из этого, выделить какую-либо самую безопасную тест-систему, менее всего подверженную влиянию гетерофильных антител, пока не представляется возможным. Вместе с тем на данный момент нет и 100% метода, позволяющего нейтрализовать эффект гетерофильных антител (*рисунок*).

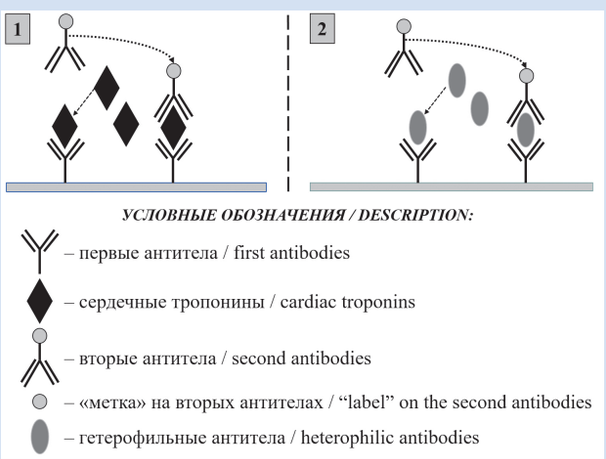
D. Herman с соавт. предполагают, что влияние гетерофильных антител на уровни тропонинов может зависеть от типа исследуемого образца. Для изучения тропонинов могут использоваться следующие типы образцов – в зависимости от применяемой пробирки, которые отличаются по составу наполнителей: пробирка для получения сыворотки крови – с красной или желтой крышкой (без наполнителя), пробирка для получения плазмы крови – с зеленой крышкой (содержит антикоагулянт гепарин), пробирка для получения цельной крови – с фиолетовой крышкой (содержит антикоагулянт ЭДТА), кроме того, при необходимости данную пробирку мож-

Влияние гетерофильных антител на концентрацию cTnT и cTnI
The effect of heterophile antibodies on cTnT and cTnI concentration

Тип определяемого тропонина и тест-система / The type of troponin and immunoassays	Комментарий / Comment	Источник / Source
cTnI (Abbott AxSYM, Abbott Laboratories, США)	Концентрация cTnI резко снизилась после добавления БГА, другие тест-системы не выявили высоких значений cTnI; данные клинико-функционального обследования: концентрация КФК-МВ в пределах нормы / The concentration of cTnI dropped sharply after the addition of heterophile antibody blockers, other test systems did not reveal high values of cTnI; clinical and functional examination data: CPK-MB concentration within the normal range	[15]
cTnT (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Швейцария) и cTnI (Immuno 1, Bayer, Германия)	Значения cTnT и cTnI постоянно варьировали, то повышаясь, то понижаясь; в целом, после добавления мышиной сыворотки уровни тропонинов снижались примерно в два раза во всех образцах / The values of cTnT and cTnI constantly varied, either increasing or decreasing; overall, after addition of mouse serum, troponin levels decreased by about a factor of two in all samples	[16]
cTnI (Abbott AxSYM, Abbott Laboratories, США) и cTnI (Bayer ACS:180, Bayer, Германия)	Общий процент ложноположительных уровней cTnI в обследованной популяции (n = 200) составил 2% / The overall percentage of false positive cTnI levels in the surveyed population (n = 200) was 2%	[17]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	Общий процент ложноположительных уровней cTnI составил 2% / The overall percentage of false positive cTnI levels was 2%	[18]
cTnT, экспресс-метод (Roche CARDIAC T, Roche Diagnostics, Швейцария)	Значения cTnT после обработки образца крови мышиной сывороткой существенно снизились / cTnT values significantly decreased after blood sample treatment with mouse serum	[19]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Значения cTnI после обработки проб БГА снизились до нормы / cTnI values after heterophile antibody blockers sample treatment decreased to normal	[20]
cTnI (Abbott AxSYM cTnI, Abbott Laboratories, США)	Уровень cTnI не соответствовал данным клинической картины и функциональных методов исследования. Образец сыворотки крови через иммобилизированную колонку с белком А (Sigma-Aldrich Co.) и концентрация cTnI снизилась / The cTnI level did not correspond to the data of the clinical picture and functional research methods. Serum sample through immobilized protein A column (Sigma-Aldrich Co.) and cTnI concentration decreased	[21]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Выявлено 25 случаев ложноположительного повышения cTnI. После добавления БГА большая часть ложно завышенных значений нормализовалась / 25 cases of false-positive increase in cTnI were identified. After the addition of heterophile antibody blockers, most of the falsely high values returned to normal	[22]
cTnI (Dade Behring RxL, Siemens Healthineers, Германия)	Концентрация cTnI после добавления БГА снизилась / cTnI concentration decreased after heterophile antibody blockers addition	[23]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	Общая распространенность ложно завышенных тропонинов, обусловленных влиянием гетерофильных антител, составила 3,1% (95% ДИ 2,0–4,4%) в общей популяции и 14,8% (95% ДИ 9,9–20,9%) у пациентов с диагностически значимыми значениями cTnI / The overall prevalence of falsely elevated troponins due to exposure to heterophilic antibodies was 3.1% (95% CI, 2 to 4.4%) in the general population and 14.8% (95% CI, 9.9 to 20.9%) in patients with diagnostically significant cTnI values	[24]
cTnI (Dade Behring Dimension RxL, Siemens Healthineers, Германия)	28 из 60 (47%) пациентов имели ложно завышенные уровни cTnI. Титр антител против *Legionella pneumophila* и концентрация cTnI достоверно коррелировали ($r = 0,72$; $p < 0,05$) / 28 of 60 (47%) patients had falsely elevated cTnI levels. Anti-Legionella pneumophila antibody titer and cTnI concentration were significantly correlated ($r = 0.72$; $p < 0.05$)	[25]
cTnI (Dade Behring XPand, Siemens Healthineers, Германия)	Концентрация cTnI после обработки проб БГА снизилась до нормы / cTnI concentration after BHA sample treatment decreased to normal	[26]
cTnI (ADVIA Centaur, Siemens Healthineers, Германия)	Значение cTnI после добавления БГА снизилось / cTnI value decreased after heterophile antibody blockers addition	[27]
cTnI (Access AccuTnI, Beckman Coulter, США)	При добавлении БГА-1 наблюдалось снижение уровня тропонина I на 90% / With the addition of heterophile antibody blockers-1, a 90% decrease in troponin I was observed	[28]
cTnI (Advia Centaur TnI-Ultra Assay, Siemens Healthineers, Германия)	При использовании другой тест-системы значения тропонина I были отрицательны / When using another test system, troponin I values were negative	[30]
cTnI (TNIH Centaur XPT, Siemens Healthineers, Германия)	Сыворотку пациента последовательно разбавляли образцом сыворотки с неопределяемой концентрацией тропонина. Значения, полученные с помощью набора TNIH Centaur XPT, были нелинейными, что позволяет предположить наличие интерферирующего вещества в образце пациента / The patient's serum was serially diluted with a serum sample with an undetectable troponin concentration. Values obtained with the TNIH Centaur XPT kit were non-linear, suggesting the presence of an interfering substance in the patient sample	[32]

Примечание: *БГА – блокатор гетерофильных антител; ДИ – доверительный интервал; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ-изоформа; cTnT и cTnI – кардиоспецифические тропонины T и I соответственно.*
Note: *CI – confidence interval; CPK-MB – creatine phosphokinase-MB; cTnT и cTnI – cardiospecific troponins T and I.*

но отцентрифугировать и получить плазму. Чаще всего для количественного определения сердечных тропонинов применяют пробирки для получения сыворотки крови и гепаринизированные пробирки. Исследователи выявили, что уровень тропонина в крови одного и того же пациента, взятой в разные пробирки, отличается. Предполагается, что возможное расхождение между образцами сыворотки (пробирка с красной крышкой) и гепаринизированной плазмы (пробирка с зеленой крышкой) может возникнуть, если антитела подвергаются воздействию гепарина. Поскольку молекула cTnI имеет высокий положительный заряд, она будет притягивать отрицательно заряженные молекулы, такие как гепарин, который в свою очередь может мешать взаимодействию антитела с антигеном, тем самым снижая их интерферирующее влияние [36].



Механизм влияния гетерофильных антител на концентрацию сердечных тропонинов

Примечание: *1 – отсутствие интерференции. Классический иммуноанализ состоит из двух стадий. На первой стадии высвобождающиеся при повреждении миокарда аналиты (молекулы сердечных тропонинов) взаимодействуют с первыми («захватывающими») антителами в результате чего образуется комплекс «антиген – антитело». Затем к данному комплексу присоединяются вторые («меченые») антитела, в результате чего образуется иммунный комплекс типа сэндвич. Метка на вторых антителах определяет силу образующегося сигнала, уровень которого прямо пропорционален количеству образовавшихся на первом этапе комплексов «антиген – антитело», т. е. концентрации молекул сердечных тропонинов в искомом образце биожидкости. 2 – наличие интерференции / interference. Гетерофильные антитела могут неспецифически связываться с захватывающими антителами на первой стадии при отсутствии искомых аналитов (молекул сердечных тропонинов) в биожидкости и, соответственно, приводить к ложноположительным результатам.*

Mechanism of influence of heterophilic antibodies on the concentration of cardiac troponins

Note: *1 – no interference. Classical immunoassay consists of two stages. In the first stage, myocardial injury (cardiac troponin molecules) triggers analytes release which than interact with the first (“capturing”) antibodies, forming an antigen–antibody complex as a result. Adding the second (“labeled”) antibodies to this complex results in the formation of a sandwich-type immune complex. The label on the second antibodies determines the strength of the resulting signal, the level of which is directly proportional to the number of antigen–antibody complexes formed at the first stage, i.e. the concentration of cardiac troponin molecules in the desired sample of biofluid. 2 – interference. Heterophilic antibodies can bind nonspecifically to capture antibodies at the first stage in the absence of the desired analytes (cardiac troponin molecules) in the biofluid and, accordingly, lead to false positive results.*

Способы выявления гетерофильных антител и методы борьбы с ними

Для борьбы с гетерофильными антителами используются блокирующие реагенты. Дополнительным эффективным способом являются разведение проб сыворотки/плазмы крови пациента в несколько раз и проверка линейности (пропорциональности) результатов – в нормальных условиях при разведении пробы пациента с установленной концентрацией в два раза уровень тропонинов также должен снизиться примерно в два раза. При разведении в четыре раза уровень тропонинов снижается в четыре раза и так далее. Для полной проверки линейности оптимальнее ориентироваться на результаты 3–4 последовательных разведений. При непропорциональном снижении или даже повышении уровня тропонинов в разбавленной в несколько раз сыворотке крови следует учитывать влияние гетерофильных антител. Другие способы выявления гетерофильных антител на данный момент не подкреплены доказательной базой, поэтому не описаны нами в данной работе.

Заключение

Гетерофильные антитела являются хоть и редкой, но в то же время значимой причиной ложноположительных концентраций тропонинов. Гетерофильные антитела, по всей видимости, влияют на все известные тест-системы для определения тропонинов. Механизмы влияния на результат обусловлены их вмешательством на этапе иммунологического взаимодействия диагностических антител против искомой молекулы тропонина с антигеном (искомая молекула тропонина). Основными и наиболее надежными способами их выявления принято считать блокирующие реагенты, при добавлении которых отмечается снижение или полная нормализация концентраций. При отсутствии данного реагента в лаборатории можно прибегнуть к косвенному способу выявления гетерофильных антител – серийному разведению образца. При изменении уровня тропонинов в пробе, значительно непропорциональном разведению, можно предполагать наличие гетерофильных антител.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.Д. Дуплякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Дуплякова Полина Дмитриевна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2773-1682

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; директор НИИ кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Author Information Form

Chaulin Alexey M., Clinical Laboratory Specialist at the Clinical Diagnostic Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Postgraduate Student, Assistant at the Department of Histology and Embryology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Duplyakova Polina D., Cardiologist at the State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Postgraduate Student at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2773-1682

Duplyakov Dmitry V., PhD, Professor, Deputy Chief Physician, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov”, Samara, Russian Federation; Director of the Research Institute of Cardiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group.Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

2. Bodor G.S., Survant L., Voss E.M., Smith S., Porterfield D., Apple F.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. Clin Chem. 1997;43(3):476–484. doi: 10.1093/clinchem/43.3.476

3. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E., van Gestel T.J., In 't Groen S., Pijnenburg J., Dekkers D.H., Demmers J.A., Verdijk L.B., Brusse E., van Schaik R.H., van der Ploeg A.T., van Doorn P.A., Pijnappel W.W. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(1):6-13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.

4. Русаков Д.Ю., Вологдина Н.Н., Тулаева О.Н. Развитие исчерченной сердечной мышечной ткани в стенках полых и легочных вен. Журнал анатомии и гистопатологии. 2015;4(3):105-105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105.

5. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Available at: http://www.ifcc.org/media/477275/ifccenewsmay2018.pdf. (accessed 9.10.2024)

6. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T., Telha C., Bartolome A., Bishop J.J., Monsalve L., Livingston R., Estis J., Nolan N., Sandlund J., Ordonez-Llanos J. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. Clin Chim Acta. 2018;486:224-231. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015

7. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 (обзор литературы). Клиническая практика. 2020;11(3):75-84. doi: 10.17816/clinpract34284).

8. Pervan P., Svaguša T., Prkačin I., Savuk A., Bakos M,. Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine. 2017;13(Suppl 3):62–4. doi: 10.22514/SV133.062017.13

9. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070

10. Niculescu F, Rus HG, Maican A, Petcovici M. Anticorpii heterofili [Heterophile antibodies]. Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol. 1989;34(2):107-112.

11. Levinson S.S., Miller J.J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. Clin Chim Acta. 2002;325(1-2):1-15. doi:10.1016/s0009-8981(02)00275-9

12. Santos L.G., Carvalho R.R., Montegro Sa.F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease. J Am Coll Cardiol Case Rep 2020;2: 456–460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

13. Morton A. When lab tests lie … heterophile antibodies. Aust Fam Physician. 2014;43(6):391-393.

14. Bolstad N., Warren D.J., Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(5):647-661. doi:10.1016/j.beem.2013.05.011

15. Fitzmaurice T.F., Brown C., Rifai N., Wu A.H., Yeo K.T. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. Clin Chem. 1998;44(10):2212-2214.

16. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Briley K.P. Transient nature of interference effects from heterophile antibodies: examples of interference with cardiac marker measurements. Clin Chem Lab Med. 2000;38(1):33-39. doi:10.1515/CCLM.2000.006

17. Yeo K.T., Storm C.A., Li Y., Jayne J.E., Brough T., Quinn-Hall K.S., Fitzmaurice T.F. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. Clin Chim Acta. 2000;292(1-2):13-23. doi:10.1016/s0009-8981(99)00260-0

18. Uettwiller-Geiger D., Wu A.H., Apple F.S., Jevans A.W., Venge P., Olson M.D., Darte C., Woodrum D.L., Roberts S., Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. Clin Chem. 2002;48(6 Pt 1):869-876.

19. White G.H., Tideman P.A. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. Clin Chem. 2002;48(1):201-203.

20. Cassin M., Cappelletti P., Rubin D., Zaninotto M., Macor F., Nicolosi G.L. Due casi di incremento spurio di troponina I in pazienti con anticorpi eterofili [Two cases of false troponin I increase in patients with heterophile antibodies]. Ital Heart J Suppl. 2002;3(2):235-238.

21. Knoblock R.J., Lehman C.M., Smith R.A., Apple F.S., Roberts W.L. False-positive AxSYM cardiac troponin I results in a 53-year-old woman. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(5):606-609. doi:10.1043/0003-9985(2002)126<0606:FPACTI

22. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G., Pierson-Perry J.F., Kaminski D.M., Mesguich M., Braconnier F., Zimmermann R., Zaninotto M., Plebani M., Hanna A., Cembrowski G.S., Scott M.G. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. Clin Chem. 2002;48(7):1028-1034.

23. Zaninotto M., Mion M., Altinier S., Forni M., Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. Clin Chim Acta. 2004;346(1):65-72. doi:10.1016/j.cccn.2004.02.035

24. Fleming S.M., O'Byrne L., Finn J., Grimes H., Daly K.M. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. Am J Cardiol. 2002;89(10):1212-1215. doi:10.1016/s0002-9149(02)02309-3

25. García-Mancebo M.L., Agulló-Ortuño M.T., Gimeno J.R., Navarro-Martínez M.D., Ruíz-Gómez J., Noguera-Velasco J.A. Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with Legionella pneumophila. Clin Biochem. 2005;38(6):584-587. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.01.019

26. Bionda C., Rousson R., Collin-Chavagnac D., Manchon M., Chikh K., Charrié A. Unnecessary coronary angiography due to false positive troponin I results in a 51-year-old man. Clin Chim Acta. 2007;378(1-2):225-226. doi:10.1016/j.cca.2006.10.007

27. Zhu Y., Jenkins M.M., Brass D.A., Ravago P.G., Horne B.D., Dean S.B., Drayton N. Heterophilic antibody interference in an ultra-sensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. Clin Chim Acta. 2008;395(1-2):181-182. doi:10.1016/j.cca.2008.04.027

28. Ghali S., Lewis K., Kazan V., Altorok N., Taji J., Taleb M., Lanka K., Assaly R. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report. Case Rep Crit Care. 2012;2012:585879. doi:10.1155/2012/585879

29. Nørlund H., Bovin A. [False positive troponin I due to heterophile antibodies]. Ugeskr Laeger. 2017;179(49):V05170412.

30. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(6):32952. doi:10.3402/jchimp.v6.32952

31. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. Cardiol Ther. 2018;7(2):197-204. doi:10.1007/s40119-018-0120-3

32. Baroni S., Troiani E., Santonocito C., Moretti G., De Luca C., Antenucci M., Urbani A. A false positive case of high-sensitivity cardiac troponin in a patient with acute chest pain: Analytical study of the interference. Clin Biochem. 2019;66:103-105. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.02.002

33. Kavsak P.A., Ainsworth C. A heterophile antibody affecting a contemporary but not a high-sensitivity cardiac troponin assay. Clin Biochem. 2019;71:72-73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.07.004

34. Lakusic N., Sopek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. Eur Heart J Case Rep. 2021;5(2):ytab018. doi:10.1093/ehjcr/ytab018.

35. Santos L.G., Ribeiro Carvalho R., Montenegro Sá. F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. JACC: Case Reports 2020;3:456-460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

36. Herman D.S., Kavsak P.A., Greene D.N. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol. 2017 Oct 1;148(4):281-295. doi: 10.1093/ajcp/aqx066.

REFERENCES

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group.Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

2. Bodor G.S., Survant L., Voss E.M., Smith S., Porterfield D., Apple F.S. Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle. Clin Chem. 1997;43(3):476–484. doi: 10.1093/clinchem/43.3.476

3. Wens S.C.A., Schaaf G.J., Michels M., Kruijshaar M.E., van Gestel T.J., In 't Groen S., Pijnenburg J., Dekkers D.H., Demmers J.A., Verdijk L.B., Brusse E., van Schaik R.H., van der Ploeg A.T., van Doorn P.A., Pijnappel W.W. Elevated plasma cardiac troponin T levels caused by skeletal muscle damage in Pompe disease. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9(1):6-13. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.115.001322.

4. Rusakov D.Y., Vologdina N.N., Tulayeva O.N. The development of striated cardiac muscle tissue in the walls of the caval and pulmonary veins. Journal of Anatomy and Histopathology. 2015;4(3):105-105. doi:10.18499/2225-7357-2015-4-3-105-105. (In Russian)

5. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Analytical Characteristics of Commercial Cardiac Troponin I and T Assays Declared by the Manufacturer. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Available at: http://www.ifcc.org/media/477275/ifccenewsmay2018.pdf. (accessed 9.10.2024)

6. Garcia-Osuna A., Gaze D., Grau-Agramunt M., Morris T., Telha C., Bartolome A., Bishop J.J., Monsalve L., Livingston R.,

Estis J., Nolan N., Sandlund J., Ordonez-Llanos J. Ultrasensitive quantification of cardiac troponin I by a Single Molecule Counting method: analytical validation and biological features. Clin Chim Acta. 2018;486:224-231. doi:10.1016/j.cca.2018.08.015

7. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. Journal of Clinical Practice. 2020;11(3):75–84. doi: 10.17816/clinpract34284 (In Russian)

8. Pervan P., Svaguša T., Prkačin I., Savuk A., Bakos M,. Perkov S. Urine high sensitive Troponin I measuring in patients with hypertension. Signa Vitae - A Journal In Intensive Care And Emergency Medicine. 2017;13(Suppl 3):62–4. doi: 10.22514/SV133.062017.13

9. Lazzarino A.I., Hamer M., Gaze D., Collinson P., Steptoe A. The association between cortisol response to mental stress and high sensitivity cardiac troponin T plasma concentration in healthy adults. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (18): 1694-1701. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.070

10. Niculescu F, Rus HG, Maican A, Petcovici M. Anticorpii heterofili [Heterophile antibodies]. Rev Ig Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol Pneumoftiziol Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol. 1989;34(2):107-112.

11. Levinson S.S., Miller J.J. Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. Clin Chim Acta. 2002;325(1-2):1-15. doi:10.1016/s0009-8981(02)00275-9

12. Santos L.G., Carvalho R.R., Montegro Sa.F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating heterophile antibodies causing cardiac troponin elevation: an unusual differential diagnosis of myocardial disease. J Am Coll Cardiol Case Rep 2020;2: 456–460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

13. Morton A. When lab tests lie … heterophile antibodies. Aust Fam Physician. 2014;43(6):391-393.

14. Bolstad N., Warren D.J., Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013;27(5):647-661. doi:10.1016/j.beem.2013.05.011

15. Fitzmaurice T.F., Brown C., Rifai N., Wu A.H., Yeo K.T. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. Clin Chem. 1998;44(10):2212-2214.

16. Kazmierczak S.C., Catrou P.G., Briley K.P. Transient nature of interference effects from heterophile antibodies: examples of interference with cardiac marker measurements. Clin Chem Lab Med. 2000;38(1):33-39. doi:10.1515/CCLM.2000.006

17. Yeo K.T., Storm C.A., Li Y., Jayne J.E., Brough T., Quinn-Hall K.S., Fitzmaurice T.F. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. Clin Chim Acta. 2000;292(1-2):13-23. doi:10.1016/s0009-8981(99)00260-0

18. Uettwiller-Geiger D., Wu A.H., Apple F.S., Jevans A.W., Venge P., Olson M.D., Darte C., Woodrum D.L., Roberts S., Chan S. Multicenter evaluation of an automated assay for troponin I. Clin Chem. 2002;48(6 Pt 1):869-876.

19. White G.H., Tideman P.A. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T Quantitative Rapid Assay. Clin Chem. 2002;48(1):201-203.

20. Cassin M., Cappelletti P., Rubin D., Zaninotto M., Macor F., Nicolosi G.L. Due casi di incremento spurio di troponina I in pazienti con anticorpi eterofili [Two cases of false troponin I increase in patients with heterophile antibodies]. Ital Heart J Suppl. 2002;3(2):235-238.

21. Knoblock R.J., Lehman C.M., Smith R.A., Apple F.S., Roberts W.L. False-positive AxSYM cardiac troponin I results in a 53-year-old woman. Arch Pathol Lab Med. 2002;126(5):606-609. doi:10.1043/0003-9985(2002)126<0606:FPACTI

22. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G., Pierson-Perry J.F., Kaminski D.M., Mesguich M., Braconnier F., Zimmermann R., Zaninotto M., Plebani M., Hanna A., Cembrowski G.S., Scott M.G. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. Clin Chem. 2002;48(7):1028-1034.

23. Zaninotto M., Mion M., Altinier S., Forni M., Plebani M. Quality specifications for biochemical markers of myocardial injury. Clin Chim Acta. 2004;346(1):65-72. doi:10.1016/j.cccn.2004.02.035

24. Fleming S.M., O'Byrne L., Finn J., Grimes H., Daly K.M. False-positive cardiac troponin I in a routine clinical population. Am J Cardiol. 2002;89(10):1212-1215. doi:10.1016/s0002-9149(02)02309-3

25. García-Mancebo M.L., Agulló-Ortuño M.T., Gimeno J.R., Navarro-Martínez M.D., Ruíz-Gómez J., Noguera-Velasco J.A. Heterophile antibodies produce spuriously elevated concentrations of cardiac Troponin I in patients with Legionella pneumophila. Clin Biochem. 2005;38(6):584-587. doi:10.1016/j.clinbiochem.2005.01.019

26. Bionda C., Rousson R., Collin-Chavagnac D., Manchon M., Chikh K., Charrié A. Unnecessary coronary angiography due to false positive troponin I results in a 51-year-old man. Clin Chim Acta. 2007;378(1-2):225-226. doi:10.1016/j.cca.2006.10.007

27. Zhu Y., Jenkins M.M., Brass D.A., Ravago P.G., Horne B.D., Dean S.B., Drayton N. Heterophilic antibody interference in an ultrasensitive 3-site sandwich troponin I immunoassay. Clin Chim Acta. 2008;395(1-2):181-182. doi:10.1016/j.cca.2008.04.027

28. Ghali S., Lewis K., Kazan V., Altorok N., Taji J., Taleb M., Lanka K., Assaly R. Fluctuation of spuriously elevated troponin I: a case report. Case Rep Crit Care. 2012;2012:585879. doi:10.1155/2012/585879

29. Nørlund H., Bovin A. [False positive troponin I due to heterophile antibodies]. Ugeskr Laeger. 2017;179(49):V05170412.

30. Nguyen J., Thachil R., Vyas N., Marino T. Falsely elevated troponin: rare occurrence or future problem. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(6):32952. doi:10.3402/jchimp.v6.32952

31. Manjunath L., Yeluru A., Rodriguez F. 27-Year-Old Man with a Positive Troponin: A Case Report. Cardiol Ther. 2018;7(2):197-204. doi:10.1007/s40119-018-0120-3

32. Baroni S., Troiani E., Santonocito C., Moretti G., De Luca C., Antenucci M., Urbani A. A false positive case of high-sensitivity cardiac troponin in a patient with acute chest pain: Analytical study of the interference. Clin Biochem. 2019;66:103-105. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.02.002

33. Kavsak P.A., Ainsworth C. A heterophile antibody affecting a contemporary but not a high-sensitivity cardiac troponin assay. Clin Biochem. 2019;71:72-73. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.07.004

34. Lakusic N., Sopek Merkas I., Lucinger D., Mahovic D. Heterophile antibodies, false-positive troponin, and acute coronary syndrome: a case report indicating a pitfall in clinical practice. Eur Heart J Case Rep. 2021;5(2):ytab018. doi:10.1093/ehjcr/ytab018.

35. Santos L.G., Ribeiro Carvalho R., Montenegro Sá. F., Soares F., Pernencar S., Castro R., Morais J. Circulating Heterophile Antibodies Causing Cardiac Troponin Elevation: An Unusual Differential Diagnosis of Myocardial Disease. JACC: Case Reports 2020;3:456-460. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.01.011.

36. Herman D.S., Kavsak P.A., Greene D.N. Variability and Error in Cardiac Troponin Testing: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol. 2017 Oct 1;148(4):281-295. doi: 10.1093/ajcp/aqx066.

Для цитирования: *Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Гетерофильные антитела – редкая, но значимая причина ложноположительных концентраций сердечных тропонинов. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 104-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115*

To cite: *Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Heterophile antibodies – a rare but significant cause of false positive cardiac troponin levels. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 104-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-104-115*

УДК 616.11-002+616.12-089.82
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-116-125

СИНДРОМ ДРЕССЛЕРА В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Д.Ю. Гамаюнов[1, 2], А.Н. Калягин[1, 2], В.Н. Федотова[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003; [2] Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1», ул. Байкальская, 118, Иркутск, Российская Федерация, 664046

Основные положения

• Частота синдрома Дресслера резко снизилась с 20 до менее 5% с внедрением ранней реперфузии в клиническую практику. Однако случаи рецидивов постинфарктного синдрома продолжают описываться в литературе. В обзоре представлены актуальные литературные данные об этиологии и патогенезе, методах диагностики и различных подходах к лечению синдрома Дресслера, в том числе рассматривается эффективность колхицина и сообщается о применении иммуноглобулинов.

Резюме

Развитие рецидивов синдрома Дресслера уже в течение года после впервые возникшего события, несмотря на снижение частоты заболевания, подчеркивает актуальность рассматриваемой проблемы. В основе синдрома Дресслера лежит аутоиммунный генез. «Золотым стандартом» инструментальной диагностики и наиболее чувствительным методом визуализации при подозрении на синдром Дресслера является эхокардиография, однако в некоторых случаях эффективной может оказаться магнитно-резонансная томография. Единой схемы лечения аутоиммунного перикардита на данный момент не существует. Большинство литературных источников свидетельствует о наиболее частом применении нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов и колхицина. В статье освещены литературные данные об этиологии, современные взгляды на патогенез, актуальные методы диагностики синдрома Дресслера и различные подходы к тактике лечения и выбору лекарственных препаратов. Поиск литературы осуществлен в базах данных научной литературы eLIBRARY.ru и PubMed с использованием ключевых слов «синдром Дресслера», «постинфарктный синдром», «постперикардиотомный синдром», «инфаркт миокарда». Ретроспективность составила 10 лет (2012–2022 гг.) с преимущественным включением источников за 5 последние лет (2017–2022 гг.).

Ключевые слова Осложнения инфаркта миокарда • Синдром Дресслера • Аутоиммунный перикардит • Колхицин • Перикардиоцентез

Поступила в редакцию: *15.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.09.2024;* ***принята к печати:*** *30.09.2024*

DRESSLER SYNDROME IN VIEW OF MODERN IDEAS

D.Yu. Gamayunov[1, 2], A.N. Kalyagin[1, 2], V.N. Fedotova[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003; [2] Regional State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk City Clinical Hospital No. 1", 118, Baykalskaya St., Irkutsk, Russian Federation, 664046

Highlights

• The frequency of Dressler syndrome decreased sharply from 20 to less than 5% with the introduction of early reperfusion into clinical practice. Relapses of Dressler's post-infarction syndrome are quite common. The review presents current literature data on the etiology and pathogenesis, diagnostic methods and various approaches to the treatment of Dressler syndrome, including the effectiveness of colchicine and reports on the use of immunoglobulins.

Для корреспонденции: *Данил Юрьевич Гамаюнов, d.gamayunov@mail.ru; адрес: ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003*

Corresponding author: *Danil Yu. Gamayunov, d.gamayunov@mail.ru; address: 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003*

Abstract

The development of Dressler syndrome relapses within 1 year after the first occurrence of the event, despite the decrease in the frequency of the disease, emphasizes the relevance of the problem under consideration. Dressler syndrome is based on autoimmune genesis. Echocardiography is the "gold standard" of instrumental diagnostics and the most sensitive imaging method for suspected Dressler syndrome, but in some cases magnetic resonance imaging may be effective. There is currently no single treatment regimen for autoimmune pericarditis. Most literature sources indicate the most frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids and colchicine. The article highlights the literature data on etiology, modern views on pathogenesis, current methods of diagnosis of Dressler syndrome and various approaches to treatment tactics and drug selection. The following resources were used: eLIBRARY.ru, PubMed. The keywords were as follows: "Dressler syndrome", "postinfarction syndrome", "postpericardiotomy syndrome", "myocardial infarction". The articles published primarily in the last 5 years (2017-2022) were preferred.

Keywords Complications of myocardial infarction • Dressler syndrome • Autoimmune pericarditis • Colchicine • Pericardiocentesis

Received: *15.08.2024;* ***received in revised form:*** *04.09.2024;* ***accepted:*** *30.09.2024*

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ЭхоКГ – эхокардиография

REVIEWS

Введение

Прогноз у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), во многом определяется наличием и характером осложнений последнего. Различают ранние и поздние осложнения ИМ. К одному из поздних осложнений относится синдром Дресслера, или постинфарктный синдром. Постинфарктный синдром, представляющий собой воспаление перикарда, плевры и легких аутоиммунного характера и, как правило, развивающийся в срок через 2–6 нед. после перенесенного ИМ, впервые описан польским кардиологом Уильямом Дресслером в 1955 г. [1].

Аутоиммунно-опосредованный перикардит, по данным H. Dreger и соавт., редко встречается в настоящее время и развивается примерно у 3% пациентов через несколько недель после инфаркта [2]. Сообщается, что перикардит после ИМ с подъемом сегмента ST встречается, как правило, относительно редко и связан с большим размером инфаркта и неблагоприятными краткосрочными исходами [3]. По данным E. Massalha и соавт., частота заболевания резко снизилась с 20 до менее 5% с внедрением ранней реперфузии в клиническую практику. В то же время, по мнению авторов, частота поражения перикарда после ИМ может быть недооценена, так как диагностика чаще всего ограничена клиническими признаками и ультразвуковой диагностикой. E. Massalha и коллеги, применив магнитно-резонансную томографию (МРТ), показали, что раннее вовлечение перикарда, выявляемое с помощью МРТ, является распространенным явлением, встречающимся более чем в 3/4 случаев ИМ с подъемом сегмента ST, и затрагивает перикард, прилегающий ко всем четырем камерам сердца [4]. Согласно данным Y.J. Lee и соавт., снижение частоты синдрома Дресслера может быть обусловлено некоторым иммуномодулирующим эффектом применяемых в лечении ИМ препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы, статины и аспирин (на сегодняшний день мы встретили такие данные только в одной статье, авторы упоминают об этом без подробностей; возможно, это станет предметом наших дальнейших исследований) [5].

Р.В. Митрохина и соавт. показали, что синдром Дресслера составлял наименьшую долю всех осложнений острого ИМ – 1,4% (для сравнения: желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия – 27%, фибрилляция предсердий – 13,5%, острая левожелудочковая недостаточность – 10,8%, кардиогенный шок и фибрилляция желудочков – по 5,4%, аневризма левого желудочка – 2,7%) [6]. Однако данный факт не уменьшает значение этого осложнения.

Значимость проблемы подчеркивает и то, что возможны рецидивы постинфарктного синдрома. Так, сообщается о рецидивах уже в течение года после впервые возникшего события (конкретных данных частоты рецидивов, к сожалению, найти не удалось – авторы статьи описали случай рецидива, но статистические данные не привели) [7].

Наиболее серьезным потенциальным осложнением перикардита при данном синдроме на сегодняшний день является тампонада перикарда [8]. При неоказании своевременной медицинской помощи тампонада может привести к обструктивному шоку и смерти [9, 10].

Этиология и патогенез постинфарктного синдрома

Выделяют группу синдромов, характеризующихся воспалительным поражением перикарда. Речь идет о так называемых синдромах после поражения сердца, или синдромах посткардиальной травмы. Данная группа включает перикардит после ИМ (синдром Дресслера), постперикардиотомический синдром и посттравматический перикардит. Считается, что эти состояния объединяет аутоиммунный генез [11–13].

Синдром Дресслера является формой вторичного перикардита с перикардиальным выпотом или без него [14]. Этиология заболевания до конца не изучена. Однако некоторые авторы выделяют факторы, потенциально предрасполагающие к данному осложнению: вирусные инфекции (вирус Коксаки В, аденовирус, цитомегаловирус), предшествующие операции с повреждением миокарда, младший возраст, перикардит в анамнезе, лечение преднизолоном, а также галотановый наркоз в анамнезе [15, 16]. По данным Д.Е. Набиева и соавт., в результате ретроспективного исследования, проведенного в Республике Казахстан, выявлены факторы риска развития синдрома Дресслера, такие как лейкоцитоз при поступлении ($12{,}1 \pm 3{,}7 \times 10^9$/л), многососудистое поражение коронарных артерий, стеноз левой коронарной артерии, передне-перегородочная локализация ИМ [17].

Принято считать, что первоначальное повреждение мезотелиальных клеток перикарда вызывает иммунный ответ. Это приводит к отложению иммунного комплекса в перикарде, плевре и легких, что вызывает воспалительную реакцию [14]. Существует теория, объясняющая развитие аутоиммунного процесса сенсибилизацией организма продуктами белкового распада из очага некроза. Данный процесс характеризуется появлением циркулирующих антикардиальных антител, эозинофилией, а также гипергаммаглобулинемией [18]. В сенсибилизированном организме развивается гиперергическая реакция с доброкачественным поражением серозных оболочек, чаще всего в перикарде, плевре, но в процесс могут вовлекаться и синовиальные оболочки суставов [1, 19].

Считается, что поражение перикарда и плевры характерно для типичного течения синдрома Дресслера. Развитие пневмонита, васкулита, гломерулонефрита, гепатита или бронхообструктивного синдрома характеризует атипичное течение синдрома [20].

Клиническая картина

Несмотря на то что синдром Дресслера не является широко распространенным заболеванием, его следует рассматривать у всех пациентов с постоянным недомоганием или усталостью после перенесенного ИМ или операции на сердце, особенно если симптомы проявляются более чем через 2 нед. после события [15].

В то же время необходимо учитывать, что в зависимости от вовлекаемых в процесс серозных оболочек клиническая картина будет разнообразной. Однако обязательным проявлением остается аутоиммунный асептический перикардит [1]. По данным S. Kumar и коллег, в большинстве случаев обнаруживается перикардиальный выпот с признаками тампонады или при их отсутствии [21].

Часто наблюдается отчетливый латентный период, при котором симптомы появляются в период от 3–4 дней до 2–6 нед. после повреждения [15]. Наиболее часто встречаемыми симптомами являются лихорадка, общая слабость, боль в груди плевритического характера, снижение аппетита, тахикардия, одышка, а также в некоторых случаях артралгии. Болевой синдром, как правило, усиливается на вдохе и в горизонтальном положении [15]. Отличительной особенностью болевого синдрома при перикардите являются его продолжительный характер, а также отсутствие реакции на нитроглицерин [1]. Может отмечаться одышка в покое и при изменении положения тела [18].

При объективном исследовании можно обнаружить тахикардию с наличием парадоксального пульса (pulsus paradoxus) [15]. При аускультации выслушивается шум трения перикарда, особенно в случаях, когда отсутствует перикардиальный выпот [15, 22].

Что касается клинических проявлений со стороны дыхательной системы, симптомы могут варьировать в широких пределах – от отсутствия жалоб до респираторного дистресс-синдрома. Чаще всего развившийся пневмонит проявляется одышкой, кашлем, лихорадкой и снижением сатурации [15]. При объективном исследовании в случае экссудативного плеврита обнаруживается притупление перкуторного звука, ослабление дыхания в нижних отделах легких. В случае отсутствия экссудата в плевральной полости может отчетливо выслушиваться шум трения плевры. Однако при междолевом плеврите физикальные данные, как правило, скудные. При развитии пневмонита, что встречается несколько реже, над ограниченным участком легочного поля на фоне ослабленного дыхания могут выслушиваться крепитация и влажные мелкопузырчатые хрипы [1].

По данным М.А. Гуревича, основные клинические симптомы экссудативного перикардита могут проявляться бледностью кожного покрова, акроцианозом. Больной принимает положение ортопноэ.

При осмотре определяется пульсация и набухание яремных вен. При пальпации верхушечный толчок ослаблен или не определяется. При большом выпоте отмечается расширение границ относительной и абсолютной тупости сердца – так называемая ложная кардиомегалия. Шум трения перикарда исчезает по мере увеличения объема выпота. Тоны сердца становятся приглушенными. Возможно развитие правожелудочковой недостаточности с проявлениями в виде гепатомегалии, отеков, а также застоя в венах шеи [18].

Несмотря на то что синдром Дресслера, согласно материалам А.В. Евтушенко и соавт., относится к группе состояний, характеризующихся низким риском развития тампонады сердца, последняя может представлять угрожающее жизни состояние. В классическом представлении тампонада характеризуется триадой клинических признаков (триадой Бека): гипотония, повышение давления в яремных венах и выраженная глухость сердечных тонов. В то же время подчеркивается присутствие перечисленных признаков преимущественно при остром развитии тампонады сердца. В случае медленного накопления жидкости в полости перикарда, в том числе при синдроме Дресслера, классическая триада может отсутствовать, что затрудняет раннюю диагностику тампонады [23].

Разнообразие и неспецифичность клинических проявлений требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики с учетом широкого дифференциального ряда: тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, пневмония, застойная сердечная недостаточность, грипп, повторное поражение сердца при ИМ, остро развившаяся анемия с желудочно-кишечным кровотечением, эндокардит, уремия [15].

Лабораторная и инструментальная диагностика

Лабораторные данные, которые могут оказаться полезными в диагностике синдрома Дресслера, отражаются в общем анализе крови и некоторых биохимических показателях крови. Так, в общем анализе крови обнаруживается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов. В крови повышается уровень показателей острой фазы (наиболее часто исследуют уровень С-реактивного белка) [15]. При серологической диагностике определяется высокий титр антимио- и антиперикардиальных антител [1]. По данным K. Filbey и коллег, титр антикардиальных антител коррелирует с тяжестью аутоиммунного процесса [24].

С целью дифференциальной диагностики истинного синдрома Дресслера от перикардита инфекционного генеза необходим посев крови на стерильность. В случае истинного постинфарктного синдрома посев крови должен быть отрицательным. При наличии возможности перикардиальную жидкость при перикардиоцентезе и дренировании следует исследовать на цитоз, произвести микроскопическое исследование, посев, а также определение общего белка и триглицеридов [15]. Экссудат содержит фибрин, в большинстве случаев характеризуется лимфоцитарным клеточным составом. При гистологическом исследовании в перикарде и плевре обнаруживается лимфоцитарная инфильтрация, также могут быть определены некротизирующиеся гранулемы [25].

G. Sandhu и соавт. описали клинический случай диагностики синдрома Дресслера у пациента с терминальной почечной недостаточностью после перенесенного ИМ при наличии только незначительного лейкоцитоза в крови и повышения уровня ферритина с бессимптомным клиническим течением. В пользу подтверждения диагноза свидетельствовали обнаружение перикардиального выпота по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и характер полученной при перикардиоцентезе жидкости. Авторы рекомендуют проводить диагностический поиск в отношении синдрома Дресслера при необъяснимом повышении ферритина у пациента с терминальной почечной недостаточностью и недавно перенесенным ИМ [26].

На электрокардиограмме (ЭКГ) определяются элевация сегмента ST и инверсия зубца Т во многих отведениях. При наличии большого объема перикардиального выпота может отмечаться изменение амплитуды или направленности комплекса QRS от цикла к циклу и/или снижение вольтажа желудочкового комплекса [15]. На фоне элевации сегмента ST наблюдается отсутствие реципрокной депрессии этого сегмента, но имеется депрессия сегмента PR. Так как синдром Дресслера развивается после перенесенного ИМ, особую сложность представляет дифференциальная ЭКГ-диагностика развившегося перикардита и изменений, обусловленных трансмуральной ишемией миокарда при ИМ с подъемом сегмента ST. X. Bai и соавт. описали в клиническом случае развития ИМ с подъемом сегмента ST на фоне существовавшего экссудативного перикардита существенный признак, позволивший заподозрить на ЭКГ развитие острого ишемического повреждения на фоне уже имевшейся элевации сегмента ST. Так, по данным авторов, если в отведении, в котором выявляется максимальный подъем сегмента ST, увеличивается ширина комплекса QRS, можно заподозрить трансмуральную ишемию миокарда [27].

Рентгенография грудной клетки позволяет выявить уплощение реберно-диафрагмальных синусов и увеличение тени сердца. Описанные изменения обусловлены как перикардиальным, так и плевральным выпотом [15].

«Золотым стандартом» диагностики и наиболее чувствительным методом визуализации при подо-

зрении на синдром Дресслера является ЭхоКГ. Данный метод позволяет оценить наличие и объем перикардиального выпота, а также проанализировать сократимость желудочков в дополнение к оценке потенциального риска тампонады перикарда [15].

В ряде случаев достаточно трудно оценить перикардиальную полость со стороны задней поверхности с помощью ЭхоКГ. В такой ситуации при наличии возможности следует применить метод МРТ сердца. Кроме того, МРТ позволяет с высокой точностью определять локальные скопления жидкости [15, 28]. При проведении МРТ на перикардит может указывать позднее усиление сигнала гадолинием в перикарде [29]. Чувствительность и специфичность МРТ для выявления поражения перикарда составляет 94–100%. Считается, что МРТ превосходит ЭхоКГ в оценке как миокарда, так и перикарда. Проведение МРТ в раннем периоде после перенесенного ИМ, особенно с подъемом сегмента ST, предположительно, обнаруживает вовлечение перикарда в процесс чаще, чем регистрируется фактически [4].

Наиболее часто применяемые методы диагностики и некоторые диагностические признаки синдрома Дресслера приведены в табл. 1 [1, 15, 25–29].

Особенности лечения синдрома Дресслера

При стабильной гемодинамике возможно амбулаторное лечение синдрома Дресслера с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), например ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена, напроксена. По мере уменьшения объема перикардиальной жидкости дозировка НПВП постепенно уменьшается в течение 4–6 нед. до отмены [15]. По данным А.А. Демина и В.П. Дробышевой, препаратом выбора является ибупрофен, способный увеличить коронарный поток. Также сообщается об успешном применении ацетилсалициловой кислоты до 650 мг каждые 4 ч в течение 2–5 дней [30]. Эффективность лечения НПВП следует оценивать не ранее чем через 2 нед. от начала приема препарата. После полного исчезновения признаков перикардита НПВП следует принимать еще в течение недели, после чего дозу уменьшают в течение 2–3 дней до полной отмены препарата [18].

F. Nomoto и коллеги полагают, что лечение синдрома Дресслера ацетилсалициловой кислотой наиболее широко практиковалось до внедрения реперфузионной стратегии. В клиническом случае авторы сообщают о развитии синдрома Дресслера на

Таблица 1. Некоторые лабораторные и инструментальные диагностические признаки синдрома Дресслера [1, 15, 25–29]
Table 1. Some laboratory and instrumental diagnostic signs of Dressler syndrome [1, 15, 25–29]

Лабораторная диагностика / Laboratory diagnostics	
ОАК / GBT	Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ↑ СОЭ / Leukocytosis with a shift of the leukocyte formula to the left, ↑ ESR
Биохимический анализ крови / Biochemical blood analysis	↑ СРБ, ↑ ферритина / ↑ CRP, ↑ ferritin
Серологическая диагностика / Serological diagnostics	Высокий титр антимио- и антиперикардиальных антител / High titer of antimyocardial and antipericardial antibodies
Посев крови на стерильность / Blood culture for sterility	Отрицательный / Negative
Перикардиальная жидкость / Pericardial fluid	Наличие фибрина, лимфоцитов / The presence of fibrin, lymphocytes
Гистологическое исследование перикарда и плевры / Histological examination of the pericardium and pleura	Лимфоцитарная инфильтрация, некротизирующиеся гранулемы / Lymphocytic infiltration, necrotizing granulomas
Инструментальная диагностика / Instrumental diagnostics	
Рентгенография органов грудной клетки / Chest X-ray	Уплощение реберно-диафрагмальных синусов и увеличение тени сердца / Flattening of the costal-diaphragmatic sinuses and an increase in the shadow of the heart
ЭКГ / ECG	Элевация сегмента ST и инверсия зубца Т с депрессией сегмента PR во многих отведениях, снижение вольтажа комплекса QRS, изменение направленности комплекса QRS от цикла к циклу / Elevation of the ST segment and inversion of the T wave with depression of the PR segment in many leads, a decrease in the voltage of the QRS complex, a change in the direction of the QRS complex from cycle to cycle
ЭхоКГ / Echo	Наличие перикардиального выпота / Presence of pericardial effusion
МРТ / MRI	Позднее усиление сигнала гадолинием, скопления жидкости, в том числе локальные / Late signal amplification by gadolinium, fluid accumulations, including local

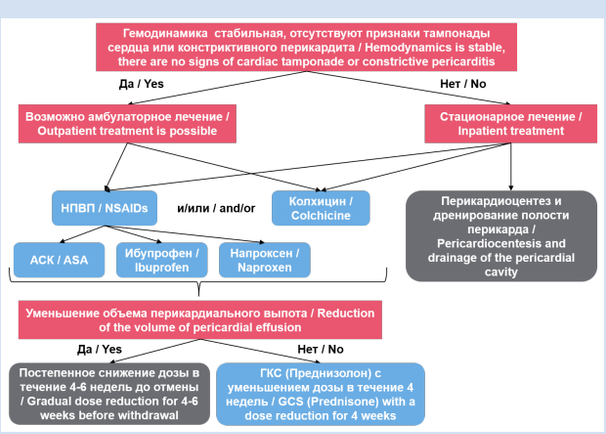
Примечание: *ОАК – общий анализ крови; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография.*
Note: *GBT – general blood test; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein; ECG – electrocardiography; Echo – echocardiography; MRI – magnetic resonance imaging.*

23-й день после острого коронарного синдрома и об успешном применении комбинации колхицина (0,5 мг/сут) и ацетаминофена (2 000 мг/сут) с выпиской пациента на 32-й день после поступления [31]. M. Bohnen и E. Biskup указывают на возможное применение колхицина, в том числе с целью профилактики рецидивов иммунного перикардита [32].

В случае отсутствия положительной реакции на НПВП может быть назначен курс кортикостероидов (например, преднизолона) с постепенным уменьшением дозы в течение 4 нед. [15, 33]. В то же время необходимо сопоставлять пользу от лечения глюкокортикоидами с возможными рисками: задержка процесса заживления миокарда, риск разрыва миокарда [34, 35]. По данным A.D. Leib и соавт., при высоком риске тампонады перикарда, развития констриктивного перикардита рекомендовано стационарное лечение с перикардиоцентезом и дренированием полости перикарда [15] (*рисунок*). Имеются данные об эффективном применении внутривенной терапии иммуноглобулинами в отношении рефрактерного и рецидивного течения процесса [7].

Необходимо отметить, что в современных литературных источниках данные именно о синдроме Дресслера и его лечении встречаются не так часто. Однако многие авторы находят сходство между синдромом Дресслера и перикардитом, развившимся после травматического повреждения, операций на сердце, и объединяют данные осложнения в одну группу, объясняя это общностью патогенеза аутоиммунного характера. Кроме того, подчеркивается и сходство в лечении таких состояний [36–38].

В представленном A. Nakata и коллегами клиническом случае развития острого перикардита после тромбоэмболии легочной артерии сообщается об успешном лечении воспаления колхицином в комбинации с ацетилсалициловой кислотой [39].



Тактика лечения синдрома Дресслера [15]
Примечание: *АСК – ацетилсалициловая кислота; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.*

Treatment algorithm for Dressler syndrome [15]
Note: *ASA – acetylsalicylic acid; GCS – glucocorticosteroids; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs.*

В клиническом случае, описанном M.S. Huang и соавт., у пациента с синдромом слабости синусового узла через неделю после установки электрокардиостимулятора развился перикардит с плевральным выпотом, а также гидроторакс. Первоначально был назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением до 20 мг/сут через неделю, от 20 до 10 мг/сут через две недели, после чего в течение 8 нед. сохранялась поддерживающая доза 10 мг/сут. Однако после рецидива плеврального выпота к лечению был добавлен колхицин. Медикаментозное лечение оказалось успешным [40].

Y. Wang и коллеги сообщили о лечении перикардиального и плеврального выпота с геморрагическим компонентом, развившегося у пациента после чрескожного коронарного вмешательства с формированием гематомы восходящего отдела аорты и ишемическим инсультом, путем плевральной и перикардиальной пункции с дренированием. С учетом воспалительного характера выпота для медикаментозного лечения было отдано предпочтение преднизолону в начальной дозе 20 мг/сут с последующим уменьшением до 15 мг/сут [41].

Z.K. Patel и соавт. был представлен клинический случай развития серозита с плевральным и перикардиальным выпотом после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора. По мнению авторов, данный процесс имел сходство с синдромом Дресслера. После проведения торакоцентеза пациентке назначены внутривенное введение метилпреднизолона по 40 мг/сут и прием колхицина по 0,5 мг 2 раза в сутки. Назначенная терапия привела к положительной динамике. Однако через месяц симптомы возобновились. Проводимая в данной ситуации терапия колхицином и ацетилсалициловой кислотой в дозе 650 мг 3 раза в сутки способствовала безрецидивному выздоровлению [16]. Об успешном применении комбинации ацетилсалициловой кислоты и колхицина также сообщают F.A. Wenzl и коллеги. [42].

Необходимо отметить, что единой схемы лечения аутоиммунного перикардита на данный момент не существует. Наименования наиболее часто применяемых препаратов и режимы лечения, описываемые разными авторами, приведены в табл. 2 [1, 11, 30, 31, 33].

Заключение

Проанализировав данные российских и зарубежных литературных источников, можно прийти к выводу, что, с одной стороны, снижение частоты встречаемости синдрома Дресслера, несомненно, отражает положительную тенденцию, с другой стороны, данное осложнение ИМ зачастую де-факто остается нераспознанным.

При несвоевременной диагностике невозможно в должный срок назначение оптимальной терапии,

Таблица 2. Препараты, наиболее часто применяемые при синдроме Дресслера [1, 11, 30, 31, 33].
Table 2. Drugs most commonly used in Dressler syndrome [1, 11, 30, 31, 33]

Название препарата / Name of the drug	Режим дозирования / Dosage regimen	Длительность применения / Duration of application
АСК / ASA	До 650 мг каждые 4 ч / Up to 650 mg every 4 hours	2–5 дней / From 2 to 5 days
	или 750–1 000 мг каждые 8 ч / or from 750 to 1 000 mg every 8 hours	1–2 нед. со снижением дозы на 250–500 мг каждые 1–2 нед. / From 1 to 2 weeks with a dose reduction of 250–500 mg every 1–2 weeks
Ибупрофен / Ibuprofen	300–800 мг каждые 6–8 ч / From 300 to 800 mg every 6–8 hours	1–2 нед. со снижением дозы на 200–400 мг каждые 1–2 нед. / From 1 to 2 weeks with a dose reduction of 200–400 mg every 1–2 weeks
Колхицин / Colchicine	2 мг/сут в первые 2 дня, далее 0,5 мг 2 раза в сутки / 2 mg / day for the first 2 days, then 0,5 mg 2 times a day	3–6 мес. / From 3 to 6 months
Преднизолон / Prednisone	1–1,5 мг/кг/сут / From 1 to 1,5 mg/kg/day	1 мес. с постепенным снижением дозы в течение 3 мес. / 1 month with a gradual reduction of the dose for 3 months
	или 20–30 мг/сут / or from 20 to 30 mg/day	Несколько недель со снижением дозы на 2,5–5 мг в неделю / Several weeks with a dose reduction of 2,5–5 mg per week

Примечание: *АСК – ацетилсалициловая кислота.*
Note: *ASA – acetylsalicylic acid.*

которая, как можно заметить, кардинально отличается от лечения, применяемого при ИМ. В отношении лечения вопрос остается неоднозначным, но данные большинства литературных источников свидетельствуют о наиболее частом применении НПВП, глюкокортикостероидов и колхицина. Таким образом, вопрос клинической настороженности в отношении синдрома Дресслера и его своевременной диагностики сохраняет актуальность и на сегодняшний день.

Конфликт интересов

Д.Ю. Гамаюнов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Калягин заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Федотова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гамаюнов Данил Юрьевич, аспирант, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; врач ультразвуковой диагностики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9348-9025

Калягин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор проректор по лечебной работе и последипломному образованию, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; врач-ревматолог областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2708-3972

Федотова Валентина Николаевна, врач-терапевт областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6267-2193

Author Information Form

Gamayunov Danil Y., PhD student, Assistant Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Irkutsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; Ultrasound Diagnostics Specialist at the Regional State Budgetary Healthcare "Institution Irkutsk City Clinical Hospital No. 1", Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9348-9025

Kalyagin Alexey N., MD, Professor, Vice-Rector for Medical Work and Postgraduate Education, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation; Rheumatologist at the Regional State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk City Clinical Hospital No. 1", Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2708-3972

Fedotova Valentina N., Physician at the Regional State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk City Clinical Hospital No. 1", Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6267-2193

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие. М.: МЕДпресс-информ; 2019. 904 с.

2. Dreger H., Haug M., Möckel M. Dressler syndrome in anterior myocardial infarction due to traumatic coronary artery dissection. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116(33-34): 562. doi: 10.3238/arztebl.2019.0562.

3. Lador A., Hasdai D., Mager A., Porter A., Goldenberg I., Shlomo N., Vorobeichik D., Beigel R., Kornowski R., Iakobishvili Z. Incidence and prognosis of pericarditis after ST-elevation myocardial infarction (from the acute coronary syndrome Israeli Survey 2000 to 2013 Registry Database). Am J Cardiol. 2018; 121(6): 690-694. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.006.

4. Massalha E., Brodov Y., Oren D., Fardman A., Natanzon S.S., Mazin I., Beinart R., Goldkorn R., Konen E., Segni E.D., Segev A., Beigel R., Matetzky S., Goitein O. Pericardial involvement in ST-segment elevation myocardial infarction as detected by cardiac MRI. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 752626. doi:10.3389/fcvm.2022.752626.

5. Lee Y.J., Mubasher M., Zainal A., Syed T., Mohamed M.F.H., Ferrantino M., Hoefen R. Pacemaker-associated post-cardiac injury syndrome presenting with tamponade and recurrent pleural effusion. Clin Med Insights Case Rep. 2020; 13: 1179547620965559. doi: 10.1177/1179547620965559.

6. Митрохина Р.В., Клягина В.А., Базина И.Б., Козырев О.А., Павлова М.В., Зубков С.К. Особенности сосудистого поражения и течение инфаркта миокарда у пациентов трудоспособного возраста. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021; 20(4): 73-78. doi: 10.37903/vsgma.2021.4.10.

7. del Fresno M.R., Peralta J.E., Granados M.Á., Enríquez E., Domínguez-Pinilla N., de Inocencio J. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. Pediatrics. 2014;134(5): e1441-6.

8. Feola A., De Stefano N., Della Pietra B. Pericarditis epistenocardica or Dressler syndrome? An autopsy case. Case Rep Med. 2015; 2015: 215340. doi: 10.1155/2015/215340.

9. Yu M., Gao Y., Jin H., Shou S. Acute pericardial tamponade: the initial manifestation of systemic lupus erythematosus with Graves' hyperthyroidism. Lupus. 2021; 30(7): 1192-1196. doi: 10.1177/09612033211004729.

10. Mohammed M., Elhamdani S., Abusnina W., Majdi A., Yousef S. Inferior vena cava obstruction and shock. J Emerg Trauma Shock. 2018; 11(2): 146-148. doi: 10.4103/JETS.JETS_22_17.

11. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristić A., Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W., Таратухин Е.О., Арутюнов Г.П. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015. Российский кардиологический журнал. 2016; (5): 117-162. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162.

12. Bialy C., Wee E., Uddin N. Postcardiac injury syndrome and stroke following permanent pacemaker insertion. BMJ Case Rep. 2017; 2017: bcr2017220572. doi: 10.1136/bcr-2017-220572.

13. Nishimura M., Goda N., Hatazawa K., Sakaguchi K. Delayed diagnosis of postcardiac injury syndrome. BMJ Case Rep. 2019; 12(2): e228877. doi: 10.1136/bcr-2018-228877.

14. Campos I.D., Salgado A., Azevedo P., Vieira C. Dressler's syndrome: are we underdiagnosing what we think to be rare? BMJ Case Rep. 2019; 12(5): e227772. doi: 10.1136/bcr-2018-227772.

15. Leib A.D., Foris L.A., Nguyen T., Khaddour K. Dressler Syndrome. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Available at:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723017/ (accessed: 25.09.2022).

16. Patel Z.K., Shah M.S., Bharucha R., Benz M. Postcardiac injury syndrome following permanent dual-chamber pacemaker implantation. Cureus. 2022; 14(1): e21737. doi: 10.7759/cureus.21737.

17. Набиев Д.Е., Жумабаев М.Б., Иримбетов С.Б., Иванова М.П., Малтабарова Н.А. Факторы риска развития синдрома Дресслера. Медицина (Алматы). 2018; 11(197): 50-54. doi: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-50-54.

18. Гуревич М. А. Вопросы систематизации, диагностики и консервативной терапии перикардитов. РМЖ. 2016; 24(9): 539-544.

19. Усипбекова М.И., Сайланова Д.К., Омарова Х.С., Бекетова Г.Б. Клинический случай аутоиммунного постинфарктного синдрома Дресслера. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2017; 1: 142-143.

20. Быкова Е.Г., Шкурат А.С., Иванова М.И., Болдуева С.А., Рождественская М.В. Случай успешного лечения синдрома Дресслера. Фарматека. 2022; 29(3): 99-103. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.99-103.

21. Kumar S., Madanieh A., Patel H., Srinivasa Murthy R., Goyos J.M., Milunski M.R. Large unilateral pleural effusion with pacemaker-associated post-cardiac injury syndrome. Cureus. 2018; 10(7): e2946. doi: 10.7759/cureus.2946.

22. Compostella L., Compostella C., Russo N., Setzu T., Iliceto S., Bellotto F. Cardiac auscultation for noncardiologists: application in cardiac rehabilitation programs: Part I: patients after acute coronary syndromes and heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2017; 37(5): 315-321. doi: 10.1097/HCR.0000000000000262.

23. Евтушенко А.В., Тарасов Р.С., Мамчур С.Е., Шукевич Д.Л., Лебедев Д.И., Сизова И.Н. Диагностика и лечение тампонады сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(2):102-112. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-102-112.

24. Filbey K., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Xynogalos P., Scherer D., Meder B., Katus H.A., Zitron E. Postcardiac injury syndrome after cardiac implantable electronic device implantation. Herz. 2020; 45(7): 696-702. doi: 10.1007/s00059-020-04910-6.

25. Холкина А.А., Исаков В.А., Колгушкина Т.Э., Дзеранова Н. Я. Синдром постповреждения сердца: клиническое наблюдение. Медицина: теория и практика. 2019; 4(4):10-13.

26. Sandhu G., Mankal P., Gupta I., Tagani A., Ranade A.,

Jones J., Bansal A. Extremely high ferritin level after an acute myocardial infarction in an end stage renal disease patient. Clin Nephrol. 2014; 82(1): 68-72. doi: 10.5414/CN107696.

27. Bai X., Wang Y., Shi S., Sun L., Zhao J., Liu B. Electrocardiogram evolution of acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction following pericarditis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2022; 27(2): e12906. doi:10.1111/anec.12906.

28. Van Kolen K., Jogani S., Belmans A., Schurmans J. Fever after acute myocardial infarction: Dressler's syndrome demonstrated on cardiac MRI. Int J Cardiol. 2015; 183: 209-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.086.

29. Lawley C., Mazhar J., Grieve S.M., Figtree G.A. Visualizing pericardial inflammation in Dressler's syndrome with cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol. 2013;168(1): e32-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.082.

30. Демин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016; 21(1): 90-98. doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98.

31. Nomoto F., Suzuki S., Hashizume N., Kanzaki Y., Maruyama T., Kozuka A., Saigusa T., Ebisawa S., Okada A., Motoki H., Yahikozawa K., Kuwahara K. A case of Dressler's syndrome successfully treated with colchicine and acetaminophen. J Cardiol Cases. 2020; 23(3): 131-135. doi: 10.1016/j.jccase.2020.10.019.

32. Bohnen M., Biskup E. CME: Posttraumatisches herzsyndrom – eine spezielle form der akuten perikarditis [CME: Post-cardiac injury syndrome – a special form of acute pericarditis.]. Praxis (Bern 1994). 2018; 107(2): 61-67. doi: 10.1024/1661-8157/a002874.

33. Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Турна Э.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению перикардитов. Крымский терапевтический журнал. 2015; 4(27): 41-46.

34. Mohebbi B. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Maleki M., Alizadehasl A., Haghjoo M., editors. Practical Cardiology (Second Edition). Elsevier; 2022. p.395-411. doi:10.1016/B978-0-323-80915-3.00039-9.

35. Ravaee B., Hoit B.D. Noninfective inflammatory disorders of the pericardium. In: Vasan R.S., Sawyer D.B., editors. Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine. Elsevier; 2018. p.492-501. doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99686-8.

36. Gao Y., Bishopric N.H., Chen H.W., Li J.T., Huang Y.L., Huang H.X. Post-cardiac injury syndrome in acute myocardial infarction patients undergoing PCI: a case report and literature review. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1): 234. doi: 10.1186/s12872-018-0964-4.

37. Paiardi S., Cannata F., Ciccarelli M., Voza A. Post-cardiac injury syndrome: an atypical case following percutaneous coronary intervention. Am J Emerg Med. 2017; 35(12): 1985.e1-1985.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.005.

38. Li W., Sun J., Yu Y., Wang Z.Q., Zhang P.P., Guo K., Chen M.T., Li Y.G. Clinical features of post cardiac injury syndrome following catheter ablation of arrhythmias: systematic review and additional cases. Heart Lung Circ. 2019; 28(11): 1689-1696. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.001.

39. Nakata A., Aburadani I., Kontani K., Hirota S. Acute pericarditis following acute pulmonary thromboembolism. Int Heart J. 2017; 58(6): 1028-1033. doi: 10.1536/ihj.17-035.

40. Huang M.S., Su Y.H., Chen J.Y. Post cardiac injury syndrome successfully treated with medications: a report of two cases. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 394. doi: 10.1186/s12872-021-02200-5.

41. Wang Y., Li W., Yuan C., Wang H. Postcardiac injury syndrome, peripheral hematoma of ascending aorta, and cerebral infarction after PCI: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20(1): 317. doi: 10.1186/s12872-020-01608-9.

42. Wenzl F.A., Manninger M., Wunsch S., Scherr D., Bisping E.H. Post-cardiac injury syndrome triggered by radiofrequency ablation for AVNRT. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 611. doi: 10.1186/s12872-021-02436-1.

REFERENCES

1. Roytberg G.E., Strutynskiy A.V. Vnutrennie bolezni. Serdechno - sosudistaya sistema: ucheb. posobie. Moscow: MEDpress – inform; 2019. (In Russian)

2. Dreger H., Haug M., Möckel M. Dressler syndrome in anterior myocardial infarction due to traumatic coronary artery dissection. Dtsch Arztebl Int. 2019; 116(33-34): 562. doi: 10.3238/arztebl.2019.0562.

3. Lador A., Hasdai D., Mager A., Porter A., Goldenberg I., Shlomo N., Vorobeichik D., Beigel R., Kornowski R., Iakobishvili Z. Incidence and prognosis of pericarditis after ST-elevation myocardial infarction (from the acute coronary syndrome Israeli Survey 2000 to 2013 Registry Database). Am J Cardiol. 2018; 121(6): 690-694. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.006.

4. Massalha E., Brodov Y., Oren D., Fardman A., Natanzon S.S., Mazin I., Beinart R., Goldkorn R., Konen E., Segni E.D., Segev A., Beigel R., Matetzky S., Goitein O. Pericardial involvement in ST-segment elevation myocardial infarction as detected by cardiac MRI. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 752626. doi:10.3389/fcvm.2022.752626.

5. Lee Y.J., Mubasher M., Zainal A., Syed T., Mohamed M.F.H., Ferrantino M., Hoefen R. Pacemaker-associated post-cardiac injury syndrome presenting with tamponade and recurrent pleural effusion. Clin Med Insights Case Rep. 2020; 13: 1179547620965559. doi: 10.1177/1179547620965559.

6. Mitrohina R.V., Kljagina V.A., Bazina I.B., Kozyrev O.A., Pavlova M.V., Zubkov S.K. Peculiarities of vascular lesions and the course of myocardial infarction in patients of working age. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. 2021; 20(4): 73-78. doi: 10.37903/vsgma.2021.4.10. (In Russian)

7. del Fresno M.R., Peralta J.E., Granados M.Á., Enríquez E., Domínguez-Pinilla N., de Inocencio J. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. Pediatrics. 2014;134(5): e1441-6.

8. Feola A., De Stefano N., Della Pietra B. Pericarditis epistenocardica or Dressler syndrome? An autopsy case. Case Rep Med. 2015; 2015: 215340. doi: 10.1155/2015/215340.

9. Yu M., Gao Y., Jin H., Shou S. Acute pericardial tamponade: the initial manifestation of systemic lupus erythematosus with Graves' hyperthyroidism. Lupus. 2021; 30(7): 1192-1196. doi: 10.1177/09612033211004729.

10. Mohammed M., Elhamdani S., Abusnina W., Majdi A., Yousef S. Inferior vena cava obstruction and shock. J Emerg Trauma Shock. 2018; 11(2): 146-148. doi: 10.4103/JETS.JETS_22_17.

11. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristić A., Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W., Taratuchin E.O., Arutjunov G.P. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016; (5): 117-162. doi:10.15829/1560-4071-2016-5-117-162. (In Russian)

12. Bialy C., Wee E., Uddin N. Postcardiac injury syndrome and stroke following permanent pacemaker insertion. BMJ Case Rep. 2017; 2017: bcr2017220572. doi: 10.1136/bcr-2017-220572.

13. Nishimura M., Goda N., Hatazawa K., Sakaguchi K. Delayed diagnosis of postcardiac injury syndrome. BMJ Case Rep. 2019; 12(2): e228877. doi: 10.1136/bcr-2018-228877.

14. Campos I.D., Salgado A., Azevedo P., Vieira C. Dressler's syndrome: are we underdiagnosing what we think to be rare? BMJ Case Rep. 2019; 12(5): e227772. doi: 10.1136/bcr-2018-227772.

15. Leib A.D., Foris L.A., Nguyen T., Khaddour K. Dressler Syndrome. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Available at:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723017/ (accessed: 25.09.2022).

16. Patel Z.K., Shah M.S., Bharucha R., Benz M. Post-cardiac injury syndrome following permanent dual-chamber pacemaker implantation. Cureus. 2022; 14(1): e21737. doi: 10.7759/cureus.21737.

17. Nabiev D.Ye., Zhumabayev M.B., Irimbetov S.B., Ivanova M.P., Maltabarova N.A. Risk factors for development of Dressler syndrome. Medicine (Almaty). 2018; 11(197): 50-54. doi: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-50-54. (In Russian).

18. Gurevich M.A. Systematization, diagnosis, and conservative treatment of pericarditis. RMJ. 2016; 24(9): 539–544. (In Russian)

19. Ussipbekova M.I., Saylanova D.K., Omarova H.S., Beketova G.B. The case of autoimmune post infarction Dressler"s syndrome. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2017; 1: 142-143. (In Russian)

20. Bykova E.G., Shkurat A.S., Ivanova M.I., Boldueva S.A., Rozhdestvenskaja M.V. Sluchaj uspeshnogo lechenija sindroma Dresslera. Farmateka. 2022; 29(3): 99-103. doi: 10.18565/pharmateca.2022.3.99-103. (In Russian)

21. Kumar S., Madanieh A., Patel H., Srinivasa Murthy R., Goyos J.M., Milunski M.R. Large unilateral pleural effusion with pacemaker-associated post-cardiac injury syndrome. Cureus. 2018; 10(7): e2946. doi: 10.7759/cureus.2946.

22. Compostella L., Compostella C., Russo N., Setzu T., Iliceto S., Bellotto F. Cardiac auscultation for noncardiologists: application in cardiac rehabilitation programs: Part I: patients after acute coronary syndromes and heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2017; 37(5): 315-321. doi: 10.1097/HCR.0000000000000262.

23. Evtushenko A.V., Tarasov R.S., Mamchur S.E., Shukevich D.L., Lebedev D.I., Sizova I.N. Diagnosis and treatment of heart tamponade (a literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021; 10(2): 102-112. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-102-112. (In Russian)

24. Filbey K., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Xynogalos P., Scherer D., Meder B., Katus H.A., Zitron E. Postcardiac injury syndrome after cardiac implantable electronic device implantation. Herz. 2020; 45(7): 696-702. doi: 10.1007/s00059-020-04910-6.

25. Holkina A.A., Isakov V.A., Kolgushkina T.Je., Dzeranova N. Ja. Sindrom postpovrezhdenija serdca: klinicheskoe nabljudenie. Medicina: teorija i praktika. 2019; 4(4): 10-13. (In Russian)

26. Sandhu G., Mankal P., Gupta I., Tagani A., Ranade A., Jones J., Bansal A. Extremely high ferritin level after an acute myocardial infarction in an end stage renal disease patient. Clin Nephrol. 2014; 82(1): 68-72. doi: 10.5414/CN107696.

27. Bai X., Wang Y., Shi S., Sun L., Zhao J., Liu B. Electrocardiogram evolution of acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction following pericarditis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2022; 27(2): e12906. doi:10.1111/anec.12906.

28. Van Kolen K., Jogani S., Belmans A., Schurmans J. Fever after acute myocardial infarction: Dressler's syndrome demonstrated on cardiac MRI. Int J Cardiol. 2015; 183: 209-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.086.

29. Lawley C., Mazhar J., Grieve S.M., Figtree G.A. Visualizing pericardial inflammation in Dressler's syndrome with cardiac magnetic resonance imaging. Int J Cardiol. 2013;168(1): e32-3. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.082.

30. Dyomin A.A., Drobysheva V.P. Pericardium diseases. Russian Journal of Cardiology. 2016; (1): 90-98. doi: 10.15829/1560-4071-2016-1-90-98. (In Russian)

31. Nomoto F., Suzuki S., Hashizume N., Kanzaki Y., Maruyama T., Kozuka A., Saigusa T., Ebisawa S., Okada A., Motoki H., Yahikozawa K., Kuwahara K. A case of Dressler's syndrome successfully treated with colchicine and acetaminophen. J Cardiol Cases. 2020; 23(3): 131-135. doi: 10.1016/j.jccase.2020.10.019.

32. Bohnen M., Biskup E. CME: Posttraumatisches herzsyndrom – eine spezielle form der akuten perikarditis [CME: Post-cardiac injury syndrome – a special form of acute pericarditis.]. Praxis (Bern 1994). 2018; 107(2): 61-67. doi: 10.1024/1661-8157/a002874.

33. Lutay U.A., Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Turna E.U. Modern approaches to diagnosis and treatment of pericarditis. Krymskij terapevticheskij zhurnal. 2015; 4(27): 41-46. (In Russian)

34. Mohebbi B. ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Maleki M., Alizadehasl A., Haghjoo M., editors. Practical Cardiology (Second Edition). Elsevier; 2022. p.395-411. doi:10.1016/B978-0-323-80915-3.00039-9.

35. Ravaee B., Hoit B.D. Noninfective inflammatory disorders of the pericardium. In: Vasan R.S., Sawyer D.B., editors. Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine. Elsevier; 2018. p.492-501. doi: 10.1016/B978-0-12-809657-4.99686-8.

36. Gao Y., Bishopric N.H., Chen H.W., Li J.T., Huang Y.L., Huang H.X. Post-cardiac injury syndrome in acute myocardial infarction patients undergoing PCI: a case report and literature review. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1): 234. doi: 10.1186/s12872-018-0964-4.

37. Paiardi S., Cannata F., Ciccarelli M., Voza A. Post-cardiac injury syndrome: an atypical case following percutaneous coronary intervention. Am J Emerg Med. 2017; 35(12): 1985.e1-1985.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2017.09.005.

38. Li W., Sun J., Yu Y., Wang Z.Q., Zhang P.P., Guo K., Chen M.T., Li Y.G. Clinical features of post cardiac injury syndrome following catheter ablation of arrhythmias: systematic review and additional cases. Heart Lung Circ. 2019; 28(11): 1689-1696. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.001.

39. Nakata A., Aburadani I., Kontani K., Hirota S. Acute pericarditis following acute pulmonary thromboembolism. Int Heart J. 2017; 58(6): 1028-1033. doi: 10.1536/ihj.17-035.

40. Huang M.S., Su Y.H., Chen J.Y. Post cardiac injury syndrome successfully treated with medications: a report of two cases. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 394. doi: 10.1186/s12872-021-02200-5.

41. Wang Y., Li W., Yuan C., Wang H. Postcardiac injury syndrome, peripheral hematoma of ascending aorta, and cerebral infarction after PCI: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20(1): 317. doi: 10.1186/s12872-020-01608-9.

42. Wenzl F.A., Manninger M., Wunsch S., Scherr D., Bisping E.H. Post-cardiac injury syndrome triggered by radiofrequency ablation for AVNRT. BMC Cardiovasc Disord. 2021; 21(1): 611. doi: 10.1186/s12872-021-02436-1.

Для цитирования: *Гамаюнов Д.Ю., Калягин А.Н., Федотова В.Н. Синдром Дресслера в свете современных представлений. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 116-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-116-125*

To cite: *Gamayunov D.Yu., Kalyagin A.N., Fedotova V.N. Dressler syndrome in view of modern ideas. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 116-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-116-125*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У КРЫС

Е.А. Смирнова, О.В. Пономарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Основные положения

• Способы моделирования сердечной недостаточности у крыс классифицируют на модели, требующие хирургического вмешательства, лекарственно-токсические, генетические и аутоиммунные модели, а также модели, основанные на воздействии физических факторов и требующие специальных диетических режимов.

• Выделить единственную идеальную модель невозможно, так как развитие сердечной недостаточности – многофакторный процесс, предпочтение следует отдавать комбинации нескольких способов.

• Правильность выбора модели и соответствие ее задачам будущего исследования необходимо подтвердить путем сочетания нескольких диагностических методов верификации миокардиального фиброза – лабораторных, гистологических, инструментальных.

Резюме

Для разработки новых эффективных стратегий лечения требуется подробное изучение механизмов развития сердечной недостаточности и ее основного патогенетического фактора – миокардиального фиброза. Выбор подходящей модели – ключевой шаг к надежному экспериментальному исследованию. Цель обзора – систематизировать современные данные о способах моделирования сердечной недостаточности у крыс. Основными преимуществами этих животных являются высокое биохимическое и физиологическое сходство с человеком, простота разведения, доступность и экономичность содержания, небольшие размеры тела, позволяющие при этом проводить хирургические вмешательства. В статье классифицируются доступные в настоящее время модели сердечной недостаточности на грызунах, рассматривается их патофизиологическая основа, хронология формирования сердечной недостаточности, клинические особенности, преимущества и возможные недостатки каждой экспериментальной модели. Особое внимание уделяется способам моделирования, разработанным отечественными учеными. Обсуждаются методы оценки развившегося фиброза миокарда и влияние некоторых лекарственных препаратов на его формирование. Изучение сердечной недостаточности требует надежных моделей на животных для оценки биохимических, функциональных, морфологических изменений в поврежденном миокарде, контролируемой проверки новых лекарственных препаратов. При необходимости можно использовать одновременно сразу несколько методик, тактика выбора зависит от цели планируемого исследования.

Ключевые слова Сердечная недостаточность • Экспериментальная модель • Лабораторные крысы • Фиброз миокарда

Поступила в редакцию: *27.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *17.09.2024;* ***принята к печати:*** *05.10.2024*

CURRENT ISSUES OF MODELING HEART FAILURE AND MYOCARDIAL FIBROSIS IN RATS

E.A. Smirnova, O.V. Ponomareva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University", 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026

Highlights

• Methods for modeling heart failure in rats are classified into models requiring surgical intervention,

Для корреспонденции: *Елена Амишевна Смирнова, smirnova-ea@inbox.ru; адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026*

Corresponding author: *Elena A. Smirnova, smirnova-ea@inbox.ru; address: 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026*

toxic, genetic and autoimmune models, models based on the effects of physical factors, the use of special dietary regimens.

• It is impossible to single out a single ideal model, since the development of heart failure is a multifactorial process, it is preferable to use a combination of several methods.

• The correctness of the choice of the model and its compliance with the tasks of future research must be confirmed by combining several diagnostic methods for verifying myocardial fibrosis – laboratory, histological, instrumental.

Abstract

Detailed study of the mechanisms of heart failure and its main pathogenetic factor, myocardial fibrosis, is required for developing new effective treatment strategies. The choice of an appropriate model is key for a reliable experimental study. The aim of the review is to systematize current data on methods for modeling heart failure in rats. The main advantages of these animals are high genetic, biochemical and physiological similarity with humans, ease of breeding, availability of maintenance, small size, while allowing for surgery. This article classifies the currently available rat models of heart failure, discusses their pathophysiological basis, timing of the formation of heart failure, clinical features, advantages and disadvantages of each experimental model. The authors have paid particular attention to methods developed by domestic scientists. Methods for assessing the developed myocardial fibrosis and the influence of drugs on its formation are considered. The study of heart failure requires reliable animal models to assess biochemical, functional, morphological changes in damaged myocardium, and controlled testing of new drugs. Should the necessity arise, specialists should use several methods simultaneously, whereas the choice of treatment strategy depends on the aim of the study.

Keywords Heart failure • Experimental model • Laboratory rats • Myocardial fibrosis

Received: *27.08.2024;* ***received in revised form:*** *17.09.2024;* ***accepted:*** *05.10.2024*

Список сокращений

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФ – миокардиальный фиброз
ПЖ – правый желудочек
СН – сердечная недостаточность
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

С 1997 г. хроническая сердечная недостаточность получила статус зарождающейся эпидемии, а к настоящему времени ее распространенность достигла 1,8% в США, 2% в Европе и 8,2% в России. Смертность также остается высокой, несмотря на применение новых протоколов лечения, имеющих доказанную эффективность, составляя 35% при различных формах хронической ишемической болезни сердца [1, 2]. Современные методы моделирования сердечной недостаточности (СН) на крысах разделяют по патогенетическому фактору, приводящему к ее возникновению. Наиболее часто СН на грызунах моделируют с помощью следующих механизмов: ишемическое повреждение, перегрузка объемом, перегрузка давлением (в том числе эксперименты на специальных инбредных линиях крыс), тахикардия, лекарственная токсичность, генетические мутации, аутоиммунные механизмы [3]. Данную классификацию можно считать полной, однако она не отвечает на вопрос о том, какие модели соответствуют ХСН с сохраненной, а какие с низкой фракцией выброса (ФВ). Основным этиологическим и патогенетическим фактором развития ХСН является миокардиальный фиброз (МФ), лежащий в основе ремоделирования полостей сердца, который бывает репаративным (заместительным), возникающим при гибели кардиомиоцитов (инфаркт миокарда, миокардиты), и реактивным (интерстициальным).

Различные способы хронического потребления соли и моделирование гипертонии связаны с постоянным, нерегулируемым системным воспалением и ремоделированием сердца (гипертрофией левого желудочка (ЛЖ)), которое происходит одновременно с отложением внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах. Прогрессированию реактивного фиброза в данном случае способствуют профибротические медиаторы и сниженная деградация коллагена. При использовании этих моделей,

как правило, развивается ХСН с нарушением диастолической функции при сохраненной ФВ, но для появления изменений требуется время (длительное воздействие гипертонии, развитие эндотелиальной дисфункции путем ингибирования синтеза оксида азота, старение крысы). Специально выведенные линии крыс, такие как SHR (spontaneously hypertensive rats) – инбредная генетическая модель эссенциальной гипертензии, DSS – чувствительные к соли крысы Даля, mRen-2 – линия трансгенных крыс с избыточной экспрессией гена мышиного ренина, db/db (диабетическая мышь) и крысы Zucker – линии со спонтанной мутацией рецептора лептина, имеют фенотип тяжелого ожирения, гиперфагии, полидипсии и полиурии, нефро- и нейропатии. Напротив, ишемия сердца, вызванная моделированием инфаркта миокарда, ишемии/реперфузии или введением высоких доз изопротеренола (изопреналина), приводит к быстрому некрозу кардиомиоцитов. При этих обстоятельствах пораженная ткань замещается белками внеклеточного матрикса (репаративный фиброз), что приводит к ХСН с низкой ФВ и нарушением систолической функции [4].

С учетом методики выполнения модели СН можно разделить на требующие хирургического вмешательства, лекарственно-токсические, генетические и аутоиммунные, модели, основанные на воздействии физических факторов и требующие специальных диетических режимов.

Модели, требующие хирургического вмешательства

Это наиболее разнообразная группа методик, благодаря которой можно воспроизвести различные механизмы, приводящие к СН. Такие модели валидны и воспроизводимы, быстро развивают СН, редко вызывают внесердечные побочные эффекты. Для создания ишемической СН у крыс используют прекращение кровотока по какой-либо коронарной артерии, зачастую проводят *постоянную или временную перевязку* огибающей или передней нисходящей артерии. Преимуществами считаются быстрое развитие СН (2–4 нед.), наличие стандартизированных хирургических протоколов выполнения вмешательства, отсутствие внесердечных побочных эффектов. *Моделирование ишемии/реперфузии* технически сложнее, чем постоянное лигирование артерии, однако позволяет изучить вторую волну повреждения и гибели клеток после ишемии, связанную с реперфузией крови в результате быстрого восстановления кровотока в поврежденной области, которая применима к клиническим вмешательствам у пациентов с острым инфарктом миокарда [5]. К этой же группе относят *крио- или электроповреждение миокарда* – локальное наложение криозонда/электрокоагулятора на поверхность сердца, как правило, на ЛЖ, для замораживания/повреждения небольшого участка сердечной ткани, что приводит к местной воспалительной реакции и образованию рубца, имитируя патофизиологические изменения, наблюдаемые при инфаркте миокарда у человека [3, 5].

Оперативным путем можно спровоцировать *перегрузку давлением*. К таким способам относятся поперечное сужение аорты (дуги аорты), перевязка восходящей, брюшной аорты, наложение зажима или лигирование одной из почечных артерий. При необходимости моделирования правожелудочковой СН проводится перевязка легочной артерии, приводящая к значительной легочной гипертензии [5, 6]. Сложными хирургическими техниками являются *аортокавальное шунтирование и моделирование аортальной регургитации* путем механической перфорации створок аортального клапана. Такое же вмешательство можно провести на митральном клапане и клапане легочного ствола. Эти методики вызывают перегрузку объемом [6]. Аортокавальный шунт считается уникальной моделью СН с высоким сердечным выбросом, резко увеличивается масса сердца и конечное диастолическое давление в ЛЖ, ярко прослеживаются асцит и отеки, однако временной ход развития СН менее предсказуем (может занимать до 24 нед.) [7].

Оперативное вмешательство имеет ограничения: исследователь должен владеть хирургической техникой, нередко иметь дорогостоящее оборудование, продумать протокол анестезии, также наблюдается высокая смертность крыс от пери- и послеоперационных осложнений. Одним из частых осложнений моделирования ишемической СН у крыс является аритмия, сопровождающаяся значительной смертностью. По данным M.G. Katz и соавт., в течение первых 48 ч после окклюзии коронарной артерии эпизод желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков развивается у 96% животных [6].

Лекарственно-токсические модели

Моделирование СН с помощью токсических веществ имеет важное преимущество– отсутствие хирургического вмешательства, что значительно облегчает проведение эксперимента. Введение лекарств может индуцировать СН путем прямого токсического воздействия на ткань миокарда (доксорубицин, этанол), вызывая ишемию миокарда (изопротеренол = изопреналин, изадрин), артериальную гипертензию (ангиотензинII), повреждение клапанов сердца (перголид/серотонин), сахарный диабет 1-го типа (стрептозоцин) или легочную гипертензию (монокроталин).Клиника СН развивается быстро, в течение 2–10 нед. (за исключением моделей с использованием этанола и стрептозоцина, когда СН формируется в течение 8 мес.). Однако существенным ограничением таких способов моделирования СН является множество экстракардиальных побочных эффектов, токсическое действие

затрагивает почки, печень, что может повлиять на результаты эксперимента [3].

В табл. 1 обобщена информация о лекарственно-токсических способах моделирования СН.

Наиболее проверенной в этой группе является модель с введением *доксорубицина* (подкожно или внутрибрюшинно). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) через 4 нед. от начала эксперимента обнаружена систолическая дисфункция у 27% крыс, диастолическая – у 73%, что означает более раннее формирование диастолической дисфункции, которая затем переходит в систолическую [8]. Однако доксорубицин вызывает повреждение печени и почек за счет повышенной генерации активных форм кислорода, апоптоза и снижения активности антиоксидантных ферментов. В почках увеличивается проницаемость клубочковых капилляров, происходит дегенерация канальцев вплоть до развития острой почечной недостаточности, в тканях печени повышается активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, что подтверждает гепатотоксичность препарата [9].

С помощью *изопротеренола* можно смоделировать как репаративный, так и реактивный МФ – ХСН с низкой или сохраненной ФВ соответственно. Однократная инъекция в дозе 85 мг/кг вызывает у крыс быстрый некроз миокарда, который достигает максимума через 48ч.с развитием репаративного МФ, показатели выживаемости крыс в этой модели заметно снижены. Повторные инъекции изопроте-

Таблица 1. Преимущества и недостатки лекарственно-токсических моделей СН на крысах
Table 1. Advantages and disadvantages of toxic models of heart failure in rats

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
Доксорубицин. Токсическое поражение КМЦ через нарушение синтеза нуклеиновых кислот, ПОЛ / Doxorubicin. Toxic damage to CMC through impaired synthesis of nucleic acids, LPO [3, 8, 9]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Формирует СН через 8 нед. (и даже раньше) / Forms HF after 8 weeks (and even earlier) – Простота выполнения / Ease of execution	– Экстракардиальные ПЭ / Extracardiac SE – Интенсивный системный оксидативный стресс / Intense systemic oxidative stress
Изопротеренол.β1-адреномиметическое воздействие на сердце, индукцияишемии / Isoproterenol. β1-adrenomimetic effect on the heart, ischemia induction [3, 4]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Индукция СН через 2 нед. / HF induction after 2 weeks – Простота выполнения / Ease of execution	– При однократном введении высокой дозы высокая смертность крыс / With a single high dose–high mortality in rats
Ангиотензин II. Активация РААС, гипертрофия ЛЖ / Angiotensin II. RAAS activation, LV hypertrophy [3, 10]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity	– Требует мини-хирургии/ Requires mini surgery – Стоимость эксперимента / The cost of the experiment – Формирование СН без определенных сроков / Formation of HF without definite timeframes
Перголид/серотонин. Индукция миксоидного повреждения клапанов / Pergolide/serotonin. Induction of myxoid damage [3, 11]	– Не требует хирургии / Does not require surgery	– Возможность непредсказуемых ПЭ / Possibility of unpredictable SE – Неконтролируемое повреждение клапанов / Uncontrolled valve damage – Формирование СН без определенных сроков / Formation of HF without a definite time
Этанол. Токсическое повреждение КМЦ, активация ПОЛ / Ethanol. Toxic damage to CMC, activation of LPO [3]	– Простота управления экспериментом / Easy experiment management	– Методика маловалидна / The method is not valid – Длительное течение эксперимента (8 мес.) / Long duration of the experiment (8 months)
Стрептозоцин. Развитие диабетической кардиомиопатии / Streptozocin. Development of diabetic cardiomyopathy [3]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Простота выполнения / Ease of implementation	– Системные диабетические осложнения / Systemic diabetic complications – Длительное формирование СН / Long time of HF formation
Монокроталин. Индукция васкулита легочных капилляров и ЛГ / Monocrotaline. Induction of pulmonary capillary vasculitis and PH [3, 12]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Развитие СН за 6 нед. / Development of HF in 6 weeks –Простота выполнения / Ease of implementation	– Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV – Интенсивный системный оксидативный стресс / Intense systemic oxidative stress

Примечания: *КМЦ – кардиомиоцит; ЛГ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ПЭ – побочный эффект; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СН – сердечная недостаточность.*
Notes: *CMC – cardiomyocyte; HF– heart failure; PH – pulmonary hypertension; LPO – lipid peroxidation; LV – left ventricle; SE – side effect; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; RV – right ventricle.*

ренола дозозависимо увеличивают повреждение миокарда с течением времени. Непрерывная инфузия изопреналина (30 мг/кг/день) в течение 13 дней индуцирует фиброз сердца при отсутствии некроза миокарда, что указывает на реактивный МФ [4].

Модель с введением *ангиотензина II* характеризуется постепенным ремоделированием сердца, СН развивается долго. Непрерывная инфузия ангиотензина II достигается с помощью имплантируемого подкожно осмотического мини-насоса. Ангиотензин II в дозе 1 мкг/кг/мин вводится постоянно в течение 4нед. Эта модель хорошо воспроизводит ХСН с сохраненной ФВ [10].

Внутрибрюшинные инъекции *перголида/серотонина* индуцируют вальвулопатии у крыс, чаще всего формируется аортальная или митральная регургитация. Развивающаяся перегрузка объемом приводит к развитию СН. Способ неудобен тем, что для развития клапанных нарушений потребуется 5 мес. ежедневного введения этих лекарств [3, 11].

Однократное внутривенное введение этанола провоцирует дисфункцию миокарда и гипотензию, поддерживаемую резким усилением окислительного стресса. Хронический умеренный прием этанола peros приводит к потере кардиомиоцитов, истончению стенки ЛЖ, его дилатации и снижению сократительной способности [3].

Внутрибрюшинная инъекция *стрептозоцина* приводит к химической аблации бета-клеток поджелудочной железы, вызывая необратимый диабет у крыс. Ранние признаки диабетической кардиомиопатии могут быть зарегистрированы через 2–3 нед. после инъекции: по данным ЭхоКГ выявляется удлинение времени сокращения и расслабления кардиомиоцитов, увеличение левого предсердия, нарушение систолической функции. Впоследствии активация проапоптотических путей приводит к истощению миокарда, который замещается фиброзной тканью, что приводит к систолодиастолической дисфункции ЛЖ [3].

Для моделирования легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности используется *монокроталин*, который вводится подкожно в дозе 60 мг/кг. После окисления в печени до своего активного метаболитамонокроталин вызывает повреждение легочных эндотелиальных клеток и васкулит. В дополнение к легочным эффектам препарат вызывает миокардит, проявляющийся инфильтрацией воспалительных клеток в миокарде ЛЖ [12].

Генетические и аутоиммунные модели

Данная группа включает наиболее передовые и сложные методики, которые имеют хорошую воспроизводимость и удобны тем, что остальные системы органов не вовлекаются в процесс – изменения затрагивают только миокард, хирургическое вмешательство не требуется. Сводные данные по этой группе моделей представлены в табл. 2.

По данным литературы, до 30% случаев дила-

Таблица 2. Преимущества и недостатки генетических и аутоиммунных моделей СН на крысах
Table 2. Advantages and disadvantages of genetic and autoimmune rat models of heart failure

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
RBM20. ДКМП из-за мутации в гене белка титина и изменение его экспрессии / RBM20. DCM due to a mutation in the titin protein gene and a change in its expression [3, 13]	– Без внесердечных ПЭ / Without non-cardiac SE – Прямо коррелирует с человеческой мутацией, вызывающей ДКМП / Directly correlated with human DCM mutation	– Риск внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий /Risk of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias
Мутация в гене дистрофина / Mutation in the dystrophin gene [3, 15]	– Прямая корреляция с человеческой мутацией / Direct correlation with human mutation	– Методика маловалидна / The method is not valid – Системные проявления мышечной дистрофии / Systemic manifestations of muscular dystrophy
Мутация в гене Isca1. Митохондриальные нарушения, приводящие к лизису КМЦ и МФ/Mutation in the ISCA1 gene. Mitochondrial disorders leading to lysis of CMC and MF [3, 17]	– Проявление ДКМП у крыс с 3-месячного возраста / Manifestation of DCM in rats from 3 months of age – Без внесердечных ПЭ / No non-cardiac SE – Прямая корреляция с человеческой мутацией / Direct correlation with human mutation	– Методика маловалидна / The method is not valid – Крысы погибают в возрасте 12 мес. / Rats die at 12 months
Аутоиммунный миокардит. Диффузное воспаление и гибель КМЦ, МФ / Autoimmune myocarditis. Diffuse inflammation and death of CMC, MF [3]	– Короткое время развития СН (4 нед.) / Short time of HF development (4 weeks) – Простота выполнения / Ease of implementation	– Методика маловалидна / The method is not valid

Примечания: *ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; КМЦ – кардиомиоцит; МФ – миокардиальный фиброз; ПЭ – побочный эффект; СН – сердечная недостаточность.*
Notes: *CMC – cardiomyocyte; DCM – dilated cardiomyopathy; HF– heart failure; MF – myocardial fibrosis; SE – side effect.*

тационной кардиомиопатии (ДКМП) являются семейной формой заболевания. Она наследуется по аутосомно-доминантному пути, также возможны аутосомно-рецессивный, связанный с Х-хромосомой, и митохондриальный типы наследования. Мутация в гене *RBM20* обнаружена примерно у 3% пациентов, страдающих ДКМП. Как гетерозиготные, так и гомозиготные крысы с дефицитом белка RBM20 проявляют фенотип ДКМП. Этот белок регулирует сплайсинг РНК некоторых белков саркомера с включением в них структурных модификаций, необходимых для его эффективной работы. Начиная с 3-месячного возраста у таких крыс наблюдается прогрессирующее истончение стенки ЛЖ, снижение сердечного выброса. Ноу крыс с этой мутацией высок риск аритмий и внезапной смерти с 10-месячного возраста [13, 14].

Клинический фенотип мышечной дистрофии Дюшенна занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости среди мышечных дистрофий (от 1:3500 до 1:6300 живорожденных мальчиков), включает в себя развитие прогрессирующей ДКМП– основной причины смерти в этой популяции. Фенотип ДКМП проявляется у крыс начиная с 10-месячного возраста. Изменив ген *белка дистрофина*, H.Sugihara и соавт. представили первую модель дистрофии Дюшенна с поражением сердца на крысах [3, 15, 16].

Особый интерес представляют крысы с мутацией в гене *Isca1*. Этот ген кодирует одноименный митохондриальный белок, участвующий в биогенезе и сборке железосернистых кластеров, которые играют роль в реакциях переноса электронов. Мутация может быть причиной различных синдромов митохондриальной дисфункции с сердечной дисплазией. С 3-месячного возраста у таких крыс эхокардиографически и гистологически выявляется истончение и дилатация стенки ЛЖ, нарушение сократимости, лизис кардиомиоцитов и фиброз. В клетках обнаруживаются поврежденные и набухшие митохондрии вместе со сниженными уровнями экспрессии ключевых ферментов для синтеза АТФ и гомеостаза железа [3, 17].

Острый аутоиммунный миокардит воспроизводится у крыс путем инъекции *свиного миокардиального миозина* и создания перекрестной реактивности с нативными кардиомиоцитами. Очищенный сердечный миозин свиньи вводится подкожно в подушечки стоп. Повреждение кардиомиоцитов, воспаление и заместительный фиброз достигаются уже через 18 дней после завершения протокола инъекции. Через 3 нед. ранние признаки сократительной недостаточности ЛЖ можно обнаружить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Через 4нед. после завершения протокола при ЭхоКГ выявляются дилатация ЛЖ и снижение фракции выброса. Интересно, что по данным МРТ сердца не определено вовлечение в процесс правого желудочка (ПЖ), что свидетельствует о влиянии этого метода только на ЛЖ [3].

К этой группе можно отнести и использование *специальных линий крыс* (DSS, SHR, mRen-2, db/db, Zucker). Еще множество других генетических моделей находятся в разработке, и возможно, скоро они заменят все другие способы моделирования СН.

Модели, основанные на воздействии физических факторов

В табл. 3 представлены особенности данной группы методик моделирования СН.

Метод *хронической гипоксии* (воздействие 0,5 атмосфер в течение 3 нед.) используется для индуцирования легочной гипертензии у животных на протяжении многих лет. Легочная гипертензия, обусловленная гипоксией, вызывает только компенсированную гипертрофию ПЖ и носит временный характер. Реакция на хроническую гипоксию значительно варьирует с возрастом, например молодые крысы с незрелыми легкими гораздо более восприимчивы к развитию тяжелых сосудистых повреждений, у возрастных крыс наблюдается обратимость возникших эффектов при возвращении к нормоксии. В *модели Sugen-гипоксии (SuHx)* у крыс сначала проводится однократная подкожная инъекция антагониста VEGF-рецепторов (VEGF – фактор роста эндотелия сосудов) Sugen-5416, а затем животное подвергается гипоксии в течение 3–4 нед. Тяжелая, быстро прогрессирующая легочная гипертензия подтверждается через неделю после окончания эксперимента. По сравнению с крысами, подвергающимися воздействию только гипоксии, у крыс в модели SuHx развивается декомпенсированная недостаточность ПЖ с его ремоделированием [12].

При быстрой *кардиостимуляции* желудочков на эпикардиальную поверхность верхушки ПЖ крысам имплантируется электрод и через внешний кардиостимулятор задается высокая частота сердечных сокращений – 550 ударов в минуту. При этом повышается внутриклеточный уровень активных форм кислорода и нарушается регуляция кальциевого пути передачи сигналов в кардиомиоците [3, 7].

Экспериментальная модель СН, предложенная *В.И. Инчиной с соавт.,* осуществляется следующим образом: крысам внутримышечно вводится 0,1 мл 1% раствора фенилэфрина с последующим свободным плаванием около 20 мин до глубокого утомления (в среднем 25–30 мин каждый день в течение 14–21 дней). У всех животных к 8–10-му дню эксперимента появляются клинические признаки СН: крысы становятся вялыми, малоподвижными, развивается тахипноэ, увеличивается частота сердечных сокращений, регистрируются отеки конечностей. К 14–21-му дню в связи с декомпенсацией СН и задержкой жидкости в организме увеличивается

масса тела, формируются асцит, гепатомегалия, гидроторакс, повышается индекс массы миокарда. На модификацию функциональной активности и структурной организации миокарда, очевидно, оказывает влияние оксидативный стресс [18, 19].

Еще одним методом, разработанным отечественными учеными, является *метод дробного дозированного олеоторакса.* Для формирования ХСН в плевральные полости крыс с помощью шприца с толстой иглой вводится силиконовое масло из расчета 1,5 мл/100 г массы крысы (в каждую плевральную полость), через 30 дней повторное введение масла в дозе 1 мл/100 г массы тела и третье введение масла по 1 мл/100 г еще через 60 дней. Уже после первого введения масла у животных наблюдается клиника бивентрикулярной СН: одышка, цианоз мордочки и лапок. Далее тяжесть состояния усугубляется – увеличивается выраженность одышки и цианоза, крысы становятся гиподинамичными, неопрятными, часто принимают ортостатическое положение. Отмечаются признаки задержки жидкости (отечность мордочки, особенно верхней губы, лапок). Морфологическое исследование демонстрирует не только функциональные, но и структурные изменения в сердце, печени и легких. В сердце экспериментальных крыс достоверно увеличивается толщина кардиомиоцитов в стенке ПЖ в среднем в 1,5 раза и минимального диаметра их ядер в 1,3 раза по сравнению с группой контроля. В стенке ЛЖ эти изменения минимальны. В печени – расширение центральных вен, в части долек в центральных отделах не определяются печеночные балки, отмечается гибель гепатоцитов [20].

Специальные диетические режимы

Данные способы удобны, недороги, просты в исполнении, так как кроме коррекции диеты у животного ничего не требуется. Однако диеты вряд ли можно считать отдельным способом моделирования СН, гораздо эффективнее совмещать их с другими методиками для усугубления и сокращения сроков формирования МФ. Характеристика диетических режимов СН представлена в табл. 4.

Диагностика миокардиального фиброза при сердечной недостаточности

Для верификации формирования МФ при СН существуют три основных метода, которые применяются как в экспериментальных исследованиях на животных, так и в клинической практике у пациентов. К ним относятся гистологическое исследование (прижизненная эндомиокардиальная биопсия или посмертное гистологическое исследование миокарда), лабораторное определение маркеров МФ

Таблица 3. Преимущества и недостатки моделей, основанных на воздействии физических факторов
Table 3. Advantages and disadvantages of models based on the influence of physical factors

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
Метод хронической гипоксии. Гипоксическая ЛГ / Chronic hypoxia. Hypoxic PH [12]	– Воспроизводимость / Reproducibility – Относительная простота выполнения / Ease of implementation	– Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV – Обратимость эффекта принормоксии / In normoxia – reversibility of the effect
Sugen-гипоксия. Гиперпролиферация эндотелия легочных сосудов, усугубляемая гипоксией / Sugen-hypoxia. Hyperproliferation of the pulmonary vascular endothelium aggravated by hypoxia [12]	– Относительно быстро формируется СН /HF develops relatively quickly	– Необходимость инъекции Sugen-5416 / Need for Sugen-5416 Injection – Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV
Быстрая кардиостимуляция желудочков. Тахикардия, стимулирующая пути апоптоза КМЦ / Rapid ventricular pacing. Tachycardia stimulating CMC apoptotic pathways [3, 7, 23]	– Быстрое формирование СН (4 нед.) /Rapid onset of HF (4 weeks)	– Требуется хирургическое вмешательство / Surgery required – Редко использовалось, мало данных / Rarely used
Модель В.И. Инчиной и коллег. β1-адреномиметическое влияние фенилэфрина, физическое утомление, индукция ишемии /Model by Inchina V. et al. β1-adrenomimetic effect of phenylephrine, physical fatigue, ischemia induction [18, 19]	– Комбинированная модель / Combined model – Быстрое формирование СН / Rapid formation of HF	– Ежедневные манипуляции с животными в течение 21 дня / Daily manipulation with animals for 21 days – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible
Метод дробного дозированного олеоторакса. Перегрузка давлением в малом круге кровообращения / The method of fractional dosed oleothorax. Pressure overload in the pulmonary circulation [20]	– Не требует дорогостоящего оборудования / Does not require expensive equipment – Отсутствие экстракардиальных ПЭ / Absence of extracardiac SE	– Технически сложный эксперимент / Technically difficult experiment – Длительность эксперимента / Duration of the experiment – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible

Примечания: *КМЦ – кардиомиоцит; ЛГ – легочная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; ПЭ – побочный эффект; СН – сердечная недостаточность.*
Notes: *CMC – cardiomyocyte; HF– heart failure; PH – pulmonary hypertension; SE – side effect; RV – right ventricle.*

и визуализирующие инструментальные методики (МРТ сердца и ЭхоКГ).

Гистопатологическое исследование является «золотым стандартом» для определения МФ. Для выявления соединительной ткани используются окраска гематоксилин-эозином, красное окрашивание Пикро Сириус, окраска по Массону и Маллори. Отдельно стоит отметить иммуногистохимическое исследование – метод, основанный на реакции антиген-антитело, позволяющий определить местоположение антигенов (протеинов) в клетках тканей. При использовании специальных компьютерных программ можно проводить количественный анализ изображений, вычисляя площади и размеры участков фиброза и некроза (ImageJ, NIH, США). При моделировании СН на крысах гистологические методы наиболее точно подтверждают правильность выбора модели и степень выраженности МФ [24, 25].

С помощью специальных наборов для иммуноферментного анализа у крыс исследуют уровни сывороточных маркеров МФ, что позволяет не только подтвердить наличие фиброза, но и оценить эффективность лечения, изучить антифибротические свойства препаратов. Из-за большого разнообразия маркеров МФ открывается широкое поле для будущих исследований в данном вопросе. Используя изопротереноловую модель СН, M.Jawhar и соавт. обнаружили значительное повышение уровней BNP, NT-proBNP, альдостерона, тропонина I, мочевины и креатинина у крыс. У животных, получавших дапаглифлозин или эплеренон, наблюдалось статистически значимое снижение этих маркеров. Совместное применение дапаглифлозина и эплеренона оказывало больший эффект по сравнению с монотерапией данными препаратами, также положительно влияло на частоту сердечных сокращений и диастолическое артериальное давление [26].

При МРТ пациент помещается в магнитное поле и получение изображения основывается на изменении положения протонов водорода после воздействия на него радиочастотными волнами. Нормальный миокард, кровь и другие ткани имеют специфичное время релаксации Т1 (это время, за которое протоны возвращаются к равновесному состоянию). При наличии повреждений, участков некроза и фиброза это время меняется, что визуализируется при получении изображения. Контрастное усиление помогает более четко обнаружить данные изменения. Хелатные соли гадолиния, использующиеся как контрастное вещество, не проникают через интактные клеточные мембраны и в здоровом миокарде, где мало внеклеточного пространства, гадолиний быстро «вымывается» из тканей, поэтому время Т1не меняется. Наличие фиброза увеличивает внеклеточное пространство,

Таблица 4. Преимущества и недостатки диетических моделей СН у крыс
Table 4. Advantages and disadvantages of dietary models of heart failure in rats

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки /Disadvantages
Диета с высоким содержанием соли. Активация РААС, АГ / High-salt diet. Activation of RAAS, AH [4]	– Развитие МФ за 8 нед. / Development of MF in 8 weeks	– Более эффективна при применении на специальных видах крыс /More effective when used in special types of rats
DOCA-salt. Дезоксикортикостеронаацетат стимулирует минералокортикоидные рецепторы, вызывая задержку натрия / DOCA-salt. Deoxycorticosterone acetate stimulates mineralocorticoid receptors, causing sodium retention [4, 21, 22]	– Более эффективно по сравнению с высокосолевой диетой / More effective than a high-salt diet	– Часто требует дополнительной нефрэктомии / Often requires additional nephrectomy
Диета с высоким содержанием жиров и углеводов. Формирование МС / High-fat diet. Formation of MS [21–23]	– Напоминает развитие МС у человека / Reminiscent of the development of MS in humans	– Длительное ожидание результата без четких сроков / Long wait for the results – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible
Диета с 1–3% содержанием метионина. Провоцирует гипергомоцистеинемию, эндотелиальную дисфункцию, активацию ПОЛ, прогрессирование атеросклероза / Diet with 1–3% methionine. Provokes hyperhomocysteinemia endothelial dysfunction, activation of LPO, progression of atherosclerosis [3, 21, 22]	– Индукция СН через 6–10 нед. / Induction of HF after 6–10 weeks	– Методика маловалидна и маловоспроизводима /Less valid and less reproducible
Прием ингибиторов NO-синтазы с питьевой водой (L-NAME). Индукция эндотелиальной дисфункции, АГ / Taking NO-synthase inhibitors with drinking water (L-NAME). Induction of endothelial dysfunction, AH [4]	– Развитие СН через 8 нед. от начала эксперимента / Development of HF after 8 weeks from the start of the experiment	– Маловалидна и маловоспроизводима / Not valid and not reproducible – Необходимость специфического препарата L-NAME / The need for a specific drug L-NAME

Примечания: *АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром; МФ –миокардиальныйфиброз; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СН – сердечная недостаточность.*
Notes: *AH – arterial hypertension; HF– heart failure; LPO – lipid peroxidation; MF – myocardial fibrosis; MS – metabolic syndrome; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.*

что приводит к увеличению объема распределения гадолиния, и при Т1-взвешенной визуализации эти области выглядят ярче по сравнению с нормальным миокардом [27]. МРТ сердца у крыс – технически сложная процедура. Из-за маленького размера крысам требуется специально сконструированная сердечная катушка, а для максимального сокращения времени исследования рекомендуются томографы высокой мощности (7–9 Тесла). Дополнительной сложностью является необходимость анестезии крысы, которая должна поддерживаться на протяжении всей процедуры (как правило, используется 2–3% изофлуран, который стабилизирует частоту сердечных сокращений до 390 ± 20 ударов в минуту и частоту дыхания до 35 ± 5 ударов в минуту). Кроме этого, крысу необходимо подключить к электрокардиографу для синхронизации МР-изображения с сердечным циклом [28, 29].

Для проведения крысам ЭхоКГ рекомендуется изофлурановая анестезия (для стабилизации частоты сердечных сокращений) и специальный ультразвуковой датчик для мелких животных. При наличии соответствующего оборудования и соблюдении всех условий у крыс можно использовать все виды ЭхоКГ, как и у человека: стандартную 2D-ЭхоКГ в B- и M-режимах, допплер-ЭхоКГ, спекл-трекинг-ЭхоКГ [30]. С помощью ЭхоКГ были обнаружены кардиопротекторные свойства эмпаглифлозина. J. Sabatino и соавт. показали, что у крыс, получавших доксорубицин, значительно снижались ФВЛЖ и глобальная продольная деформация. Добавление эмпаглифлозина заметно улучшало ФВЛЖ (61,3 ± 11,0 против 49,2 ± 8,0% в контрольной группе) и глобальную продольную деформацию (17,5 ± 3,0 против13,93 ± 5,00% соответственно) [31]. S. Ulusan и коллеги получили аналогичные результаты, изучая действие дапаглифлозина на доксорубициновой модели СН. Ученые обнаружили существенно меньшее снижение ФВ ЛЖ (на 5%) в группе дапаглифлозина в сравнении с группой животных (15%), которым только вводился доксорубицин. При этом доксорубицин оказывал прямое повреждение печени из-за внутрибрюшинного введения, что могло повлиять на результаты исследования [32].

Наиболее полную картину о степени МФ и ремоделирования сердца может дать мультидиагностический подход, включающий все вышеперечисленные методы. W. Tao и соавт. моделировали СН у крыс путем перевязки передней нисходящей артерии, разделив их в последующем на несколько групп с различными режимами терапии. У всех животных определяли уровни сывороточных биомаркеров sST2 и NT-proBNP до и после лечения, проводили ЭКГ, ЭхоКГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование миокарда. В группах, в которых животные с первого дня эксперимента получали терапию дапаглифлозином или сакубитрилом/валсартаном, гистологически подтверждено уменьшение размера инфаркта, фиброза, гипертрофии миокарда и апоптоза. Назначение дапаглифлозина с последующим добавлением сакубитрила/валсартанав большей степени улучшало функцию сердца по сравнению с монотерапией. Установлено, что комбинацию этих препаратов не следует назначать в течение первых 3 дней после острого инфаркта миокарда, поскольку она серьезно увеличивает смертность в связи с гипотензией и нестабильной гемодинамикой из-за диуретических свойствэтих препаратов [24].

Заключение

Поиск подходящей модели для изучения сердечной недостаточности – серьезная задача для исследователя. Подобрать идеальный способ моделирования невозможно, у каждого имеются преимущества и недостатки. Развитие СН часто обусловлено многими факторами одновременно, поэтому при ее моделировании оптимальным представляется сочетание нескольких методик, в выборе которых следует опираться на цель предстоящего исследования и задачи, которые необходимо решить. Для всестороннего подтверждения формирования миокардиального фиброза, ведущего к СН, рекомендовано применять мультидиагностический подход с использованием лабораторных, гистопатологических и инструментальных способов верификации.

Конфликт интересов

Е.А. Смирнова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Пономарева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Смирнова Елена Амишевна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **SPIN** 6503-8046, **ORCID** 0000-0003-0334-6237

Author Information Form

Smirnova Elena A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University”, Ryazan, Russian Federation; **SPIN** 6503-8046, **ORCID** 0000-0003-0334-6237

Пономарева Ольга Владимировна, очный аспирант кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; **SPIN** 5495-9711, **ORCID** 0000-0003-1298-5524

Ponomareva Olga V., Postgraduate Student at the Department of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University", Ryazan, Russian Federation; **SPIN** 5495-9711, **ORCID** 0000-0003-1298-5524

Вклад авторов в статью

СЕА – 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

ПОВ – 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

Author Contribution Statement

SEA – 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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. Circ Res. 2021;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.

2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. Терапевтический архив. 2022;94(1):5-8. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201317

3. Ponzoni M., Coles J.G., Maynes J.T. Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3162. doi: 10.3390/ijms24043162

4. Wang Y., Wang M., Samuel C.S., Widdop R.E. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis. Br J Pharmacol. 2022;179(5):882-899. doi: 10.1111/bph.15450.

5. Farag A., Mandour A.S., Hendawy H., Elhaieg A., Elfadadny A., Tanaka R. A review on experimental surgical models and anesthetic protocols of heart failure in rats. Front Vet Sci. 2023;10:1103229. doi: 10.3389/fvets.2023.1103229.

6. Katz M.G., Fargnoli A.S., Gubara S.M., Chepurko E., Bridges C.R., Hajjar R.J. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. Heart Fail Rev. 2019;24(5):759-777. doi: 10.1007/s10741-019-09783-4

7. Cops J., Haesen S., De Moor B., Mullens W., Hansen D.. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview. Heart Fail Rev. 2019;24(3):387-397. doi: 10.1007/s10741-018-9762-4.

8. Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Капелько В.И. Характеристика давления и объема левого желудочка при диастолической и систолической дисфункции. Кардиология. 2019;59(4):45-51. doi: 10.18087/cardio.2019.4.2647

9. Abbasnezhad A., Salami F., Mohebbati R. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals Animal Model Exp Med. 2022;5(5):436-444. doi: 10.1002/ame2.12230

10. Song J., Xie Q., Wang L., Lu Y., Liu P., Yang P., Chen R., Shao C., Qiao C., Wang Z., Yan J. The TIR/BB-loop mimetic AS-1 prevents Ang II-induced hypertensive cardiac hypertrophy via NF-κB dependent downregulation of miRNA-143. Sci Rep. 2019;9(1):6354. doi: 10.1038/s41598-019-42936-x.

11. Droogmans S., Franken P.R., Garbar C., Weytjens C., Cosyns B., Lahoutte T., Caveliers V., Pipeleers-Marichal M., Bossuyt A., Schoors D., Van Camp G. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. Eur Heart J. 2007;28(17):2156-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehm263.

12. Andersen A., van der Feen D.E., Andersen S., Schultz J.G., Hansmann G., Bogaard H.J. Animal models of right heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(5):1561-1579. doi: 10.21037/cdt-20-400.

13. Guo W., Zhu C., Yin Z., Zhang Y., Wang C., Walk A.S., Lin Y.H., McKinsey T.A., Woulfe K.C., Ren J., Chew H.G.Jr. The ryanodine receptor stabilizer S107 ameliorates contractility of adult Rbm20 knockout rat cardiomyocytes. Physiol Rep. 2021;9(17):e15011. doi: 10.14814/phy2.15011.

14. Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей – клинические, генетические и морфологические аспекты. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2020;28(1):99-110. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028199-110

15. Sugihara H., Kimura K., Yamanouchi K., Teramoto N., Okano T., Daimon M., Morita H., Takenaka K., Shiga T., Tanihata J., Aoki Y., Inoue-Nagamura T., Yotsuyanagi H., Komuro I. Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing. Int Heart J. 2020;61(6):1279-1284. doi: 10.1536/ihj.20-372.

16. Черданцева Т. М., Баковецкая О. В., Никифоров А. А., Некрасова М. С.Морфологические и лабораторно-генетические исследования мышечных дистрофий. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021; 9(3):481–491. doi:10.23888/HMJ202193481-491

17. Symbol report for ISCA1. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Available at: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/28660. (Accessed: 31.07.2023)

18. Прошина Л.Г., Жмайлова С.В., Шевцова Л.М., Прошин А.В., Быкова О.С., Федорова Н.П., Григорьева М.В. Исследование закономерностей функционирования клеточных элементов миокарда при экспериментальной патологии сердца. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2019;115 (3):24-27. doi:10.34680/2076-8052.2019.3(115).24-27

19. Инчина В.И., Столярова В.В., Гарькин Г.Г., и др. Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов. Тезисы Второго конгресса по патофизиологии. М., 2000.С. 68.

20. Румянцева Т.А., Фатеев М.М., Федоров В.Н., Сальников Е.В., Сидоров А.В. Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеоторакса. Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. 2009;5:123-127.

21. Wang Y., Han L., Shen M., Jones E.S., Spizzo I., Walton

S.L., Denton K.M., Gaspari T.A., Samuel C.S., Widdop R.E. Serelaxin and the AT2 Receptor Agonist CGP42112 Evoked a Similar, Nonadditive, Cardiac Antifibrotic Effect in High Salt-Fed Mice That Were Refractory to Candesartan Cilexetil. ACS Pharmacol Transl Sci. 2020;3(1):76-87. doi: 10.1021/acsptsci.9b00095.

22. Withaar C., Lam C.S.P., Schiattarella G.G., de Boer R.A., Meems L.M.G. Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models. Eur Heart J. 2021;42(43):4420-4430. doi: 10.1093/eurheartj/ehab389

23. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do Q.T., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):177-191. doi: 10.1002/ejhf.696.

24. Tao W., Yang X., Zhang Q., Bi S., Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1181473. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181473

25. Song R., Wang P., Yang L., Liu J., Chen Z., Ding Y. Association of FOXO3A with right ventricular myocardial fibrosis and its detection by speckle-tracking echocardiography in pulmonary hypertension. Echocardiography. 2023;40(9):958-968. doi: 10.1111/echo.15663.

26. JawharMamand S., Mustafa Z.A. The Impact of Dapagliflozin on Aldosterone Hormone in Rats with Heart Failure. Polytechnic Journal. 2023;12 (2):53-60. doi:10.25156/ptj.v12n2y2022.pp53-60

27. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З. Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях // Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353

28. Zhu J., Chen Y., Xu Z., Wang S., Wang L., Liu X., Gao F. Non-invasive assessment of early and acute myocarditis in a rat model using cardiac magnetic resonance tissue tracking analysis of myocardial strain. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(11):2157-2167. doi: 10.21037/qims-20-122.

29. Schneider J.E., Lanz T., Barnes H., Medway D., Stork L.A., Lygate C.A., Smart S., Griswold M.A., Neubauer S. Ultra-fast and accurate assessment of cardiac function in rats using accelerated MRI at 9.4 Tesla. Magn Reson Med. 2008;59(3):636-41. doi: 10.1002/mrm.21491.

30. Qi Y., Chen Z., Guo B., Liu Z., Wang L., Liu S., Xue L., Ma M., Yin Y., Li Y., Liu G. Speckle-tracking echocardiography provides sensitive measurements of subtle early alterations associated with cardiac dysfunction in T2DM rats. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):266. doi: 10.1186/s12872-023-03239-2.

31. Sabatino J., De Rosa S., Tammè L., Iaconetti C., Sorrentino S., Polimeni A., Mignogna C., Amorosi A., Spaccarotella C., Yasuda M., Indolfi C. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):66. doi: 10.1186/s12933-020-01040-5.

32. Ulusan S., Gülle K., Peynirci A., Sevimli M., Karaibrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin May Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Anatol J Cardiol. 2023 ;27(6):339-347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825.

REFERENCES

1. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. Circ Res. 2021;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.

2. Boytsov SA. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. Terapevticheskii arkhiv. 2022;94(1):5-8. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201317 (In Russian)

3. Ponzoni M., Coles J.G., Maynes J.T. Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3162. doi: 10.3390/ijms24043162

4. Wang Y., Wang M., Samuel C.S., Widdop R.E. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis. Br J Pharmacol. 2022;179(5):882-899. doi: 10.1111/bph.15450.

5. Farag A., Mandour A.S., Hendawy H., Elhaieg A., Elfadadny A., Tanaka R. A review on experimental surgical models and anesthetic protocols of heart failure in rats. Front Vet Sci. 2023;10:1103229. doi: 10.3389/fvets.2023.1103229.

6. Katz M.G., Fargnoli A.S., Gubara S.M., Chepurko E., Bridges C.R., Hajjar R.J. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. Heart Fail Rev. 2019;24(5):759-777. doi: 10.1007/s10741-019-09783-4

7. Cops J., Haesen S., De Moor B., Mullens W., Hansen D.. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview. Heart Fail Rev. 2019;24(3):387-397. doi: 10.1007/s10741-018-9762-4.

8. Abramov A.A., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Pressure and Volume Characteristics of the Left Ventricle in Its Diastolic and Systolic Dysfunction. Kardiologiia. 2019;59(4):45-51. doi: 10.18087/ cardio.2019.4.2647 (In Russian)

9. Abbasnezhad A., Salami F., Mohebbati R. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals Animal Model Exp Med. 2022;5(5):436-444. doi: 10.1002/ame2.12230

10. Song J., Xie Q., Wang L., Lu Y., Liu P., Yang P., Chen R., Shao C., Qiao C., Wang Z., Yan J. The TIR/BB-loop mimetic AS-1 prevents Ang II-induced hypertensive cardiac hypertrophy via NF-κB dependent downregulation of miRNA-143. Sci Rep. 2019;9(1):6354. doi: 10.1038/s41598-019-42936-x.

11. Droogmans S., Franken P.R., Garbar C., Weytjens C., Cosyns B., Lahoutte T., Caveliers V., Pipeleers-Marichal M., Bossuyt A., Schoors D., Van Camp G. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. Eur Heart J. 2007;28(17):2156-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehm263.

12. Andersen A., van der Feen D.E., Andersen S., Schultz J.G., Hansmann G., Bogaard H.J. Animal models of right heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2020;10(5):1561-1579. doi: 10.21037/cdt-20-400.

13. Guo W., Zhu C., Yin Z., Zhang Y., Wang C., Walk A.S., Lin Y.H., McKinsey T.A., Woulfe K.C., Ren J., Chew H.G.Jr. The ryanodine receptor stabilizer S107 ameliorates contractility of adult Rbm20 knockout rat cardiomyocytes. Physiol Rep. 2021;9(17):e15011. doi: 10.14814/phy2.15011.

14. Saryeva O.P., Kulida L.V., Protsenko E.V., Malysheva M.V. Cardiomyopathy in children – clinical, genetic and morphological aspects. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(1):99-110. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028199-110 (In Russian)

15. Sugihara H., Kimura K., Yamanouchi K., Teramoto N., Okano T., Daimon M., Morita H., Takenaka K., Shiga T., Tanihata J., Aoki Y., Inoue-Nagamura T., Yotsuyanagi H., Komuro I. Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing. Int Heart J. 2020;61(6):1279-1284. doi: 10.1536/ihj.20-372.

16. Cherdantseva T.M., Bakovetskaya O.V., Nikiforov A.A., Nekrasova M.S. Morphological and laboratory genetic studies of muscular dystrophies. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2021;9(3):481–491. doi:10.23888/HMJ202193481-491 (In Russian)

17. Symbol report for ISCA1. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Available at: https://www.genenames.

org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/28660. (Accessed: 31.07.2023)

18. Proshina L.G., Zhmajlova S.V., Shevcova L.M., Proshin A.V., Bykova O.S., Fedorova N.P., Grigorieva M.V. Study of myocardial cell under experimental heart failure in rats. Vestnik Nov SU. 2019;115(3):24-27. doi:10.34680/2076-8052.2019.3(115).24-27 (In Russian)

19. Inchina V.I., Stoljarova V.V., Gar'kin G.G. et al. Sostojanie miokarda v model'noj situacii aktivacii gipertenzivnyh mehanizmov. Tezisy Vtorogo congressa popatofiziologii. Moscow; 2000. P. 68. (In Russian)

20. Rumjanceva T.A., Fateev M.M., Fedorov V.N., Salnikov E.V., Sidorov A.V. Morphological evidence of chronic heart failure induced by fractional dosed oleothorax in rats. Vestnik Nizhegorodskogo universitetaim. N. I. Lobachevskogo. 2009;5:123-127. (In Russian)

21. Wang Y., Han L., Shen M., Jones E.S., Spizzo I., Walton S.L., Denton K.M., Gaspari T.A., Samuel C.S., Widdop R.E. Serelaxin and the AT2 Receptor Agonist CGP42112 Evoked a Similar, Nonadditive, Cardiac Antifibrotic Effect in High Salt-Fed Mice That Were Refractory to Candesartan Cilexetil. ACS Pharmacol Transl Sci. 2020;3(1):76-87. doi: 10.1021/acsptsci.9b00095.

22. Withaar C., Lam C.S.P., Schiattarella G.G., de Boer R.A., Meems L.M.G. Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models. Eur Heart J. 2021;42(43):4420-4430. doi: 10.1093/eurheartj/ehab389

23. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do Q.T., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):177-191. doi: 10.1002/ejhf.696.

24. Tao W., Yang X., Zhang Q., Bi S., Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1181473. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181473

25. Song R., Wang P., Yang L., Liu J., Chen Z., Ding Y. Association of FOXO3A with right ventricular myocardial fibrosis and its detection by speckle-tracking echocardiography in pulmonary hypertension. Echocardiography. 2023;40(9):958-968. doi: 10.1111/echo.15663.

26. JawharMamand S., Mustafa Z.A. The Impact of Dapagliflozin on Aldosterone Hormone in Rats with Heart Failure. Polytechnic Journal. 2023;12 (2):53-60. doi:10.25156/ptj.v12n2y2022.pp53-60

27. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantification of myocardial fibrosis in patients with a nonischemic ventricular arrhythmias by late gadolinium-enhanced magnetic resonance. Creative Cardiology. 2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353 (In Rusian.)

28. Zhu J., Chen Y., Xu Z., Wang S., Wang L., Liu X., Gao F. Non-invasive assessment of early and acute myocarditis in a rat model using cardiac magnetic resonance tissue tracking analysis of myocardial strain. Quant Imaging Med Surg. 2020;10(11):2157-2167. doi: 10.21037/qims-20-122.

29. Schneider J.E., Lanz T., Barnes H., Medway D., Stork L.A., Lygate C.A., Smart S., Griswold M.A., Neubauer S. Ultra-fast and accurate assessment of cardiac function in rats using accelerated MRI at 9.4 Tesla. Magn Reson Med. 2008;59(3):636-41. doi: 10.1002/mrm.21491.

30. Qi Y., Chen Z., Guo B., Liu Z., Wang L., Liu S., Xue L., Ma M., Yin Y., Li Y., Liu G. Speckle-tracking echocardiography provides sensitive measurements of subtle early alterations associated with cardiac dysfunction in T2DM rats. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):266. doi: 10.1186/s12872-023-03239-2.

31. Sabatino J., De Rosa S., Tammè L., Iaconetti C., Sorrentino S., Polimeni A., Mignogna C., Amorosi A., Spaccarotella C., Yasuda M., Indolfi C. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):66. doi: 10.1186/s12933-020-01040-5.

32. Ulusan S., Gülle K., Peynirci A., Sevimli M., Karaibrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin May Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Anatol J Cardiol. 2023 ;27(6):339-347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825.

Для цитирования: *Смирнова Е.А., Пономарева О.В. Актуальные вопросы моделирования сердечной недостаточности и миокардиального фиброза у крыс. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137*

To cite: *Smirnova E.A., Ponomareva O.V. Current issues of modeling heart failure and myocardial fibrosis in rats. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137*

УДК 6.61.617
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-138-149

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТА С ДИСФУНКЦИЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМОЙ С ОПУХОЛЕВЫМ ТРОМБОМ ПОЧЕЧНОЙ ВЕНЫ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Б.Г. Алекян[1, 2], А.А. Грицкевич[1], Н.Г. Карапетян[3], А.А. Чевина[1], Е.В. Токмаков[1], Л.Г. Гёлецян[1], Ж. Полотбек уулу[1], А.В. Галстян[1], Н.С. Титов[1], М.В. Григорян[1], Л.Т. Савин[1], Н.А. Карельская[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; [3] Медицинский центр «Эребуни», ул. Титоградян, 14, Ереван, Республика Армения, 0087

Основные положения

• В данном клиническом случае описано редкое сочетание двух жизнеугрожающих патологий, лечение каждой из которых требовало высокотехнологичной операции. Продемонстрирована эффективность мультидисциплинарного подхода у такого пациента.

Резюме

Стеноз аортального клапана – наиболее распространенный порок сердца у пациентов старшего возраста, требующий коррекции. Опухоли почек составляют примерно 3% всех злокачественных новообразований в Российской Федерации, а формирование опухолевых тромбов в почечных и нижней полой венах встречается у 4–10% больных с данной патологией. Учитывая распространенность аортального стеноза и почечно-клеточного рака, все чаще в клинической практике встречаются пациенты с сочетанием этих двух патологий, которым целесообразно проведение хирургического лечения в многопрофильных хирургических центрах. У данной категории пациентов транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) может быть методом выбора при коррекции критического стеноза аортального клапана, а радикальная нефрэктомия с тромбэктомией интракорпорально с применением роботической хирургической системы DaVinci Si – при лечении почечно-клеточного рака. В условиях многопрофильного центра пациенту с дисфункцией биопротеза аортального клапана, имплантированного в 2010 г., сердечной недостаточностью III функционального класса по классификации NYHA, длительным анамнезом мультифокального атеросклероза (после эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца и атеросклероза артерий нижних конечностей, а также каротидной эндартерэктомии) и сопутствующей почечно-клеточной карциномой с опухолевым тромбозом почечной вены проведено двухэтапное оперативное лечение: ТИАК – первым этапом, радикальная робот-ассистированная правосторонняя нефрэктомия с тромбэктомией из почечной вены – вторым этапом. Пациент выписан на 7-е сут после ТИАК и на 6-е сут после хирургического вмешательства по поводу онкопатологии. Спустя 6 мес. после операции отмечены снижение функционального класса сердечной недостаточности, удовлетворительная функция транскатетерного биопротеза аортального клапана, уменьшение размеров левого желудочка, снижение мозгового натрийуретического пептида, отсутствие прогрессирования онкопроцесса.

Ключевые слова Дисфункция протеза аортального клапана • Почечно-клеточный рак

Поступила в редакцию: *26.09.2023;* ***поступила после доработки:*** *10.10.2024;* ***принята к печати:*** *27.11.2024*

Для корреспонденции: *Никита Сергеевич Титов, realnikitatitov@gmail.com; адрес: ул. Большая Серпуховская, 27, Москва, Российская Федерация, 115093*

Corresponding author: *Nikita S. Titov, realnikitatitov@gmail.com; address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093*

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO TREATMENT OF PATIENT WITH BIOPROSTHETIC AORTIC VALVE DYSFUNCTION AND RENAL CELL CARCINOMA WITH TUMOR THROMBUS

B.G. Alekyan[1, 2], A.A. Gritskevich[1], N.G. Karapetyan[3], A.A. Chevina[1], E.V. Tokmakov[1], L.G. Gyoletsyan[1], Zh. Polotbek uulu[1], A.V. Galstyan[1], N.S. Titov[1], M.V. Grigoryan[1], L.T. Savin[1], N.A. Karelskaya[1], A.Sh. Revishvili[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, Russian Federation, 115093; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1, bld. 1, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123242; [3] "Erebuni" Medical Center, 14, Titogradyan St., Yerevan, Republic of Armenia, 0087

Highlights

• This review presents a clinical case of a patient with a rare combination of two life-threatening pathologies whose treatment required high-tech surgery. The effectiveness of a multidisciplinary approach to treatment has been demonstrated.

Abstract

Aortic stenosis (AS) is the most common heart disease in elderly patients requiring treatment. Malignant neoplasms of the kidneys account for about 3% of all cancers in the Russian Federation, and the formation of tumor thrombi in the renal and inferior vena cava occurs in 4–10% of patients with this pathology. Given the prevalence of aortic stenosis and renal cell carcinoma (RCC), the number of patients with a combination of these two conditions keeps increasing and they are recommended to undergo surgical treatment at multidisciplinary clinical centers. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and radical nephrectomy with intracorporeal thrombectomy using the DaVinci Si robotic surgical system may be a preferred approach for the treatment of critical AS and RCC for this category of patients. At the multidisciplinary clinical center a patient with dysfunctional bioprosthetic aortic valve implanted in 2010 and NYHA class 3 heart failure with history of endovascular treatment of coronary artery disease, peripheral arterial disease and carotid endarterectomy and concomitant renal cell carcinoma with tumor thrombosis of the renal vein received surgical treatment in 2 stages: TAVI – the first stage, and robot-assisted right-sided nephrectomy and thrombectomy from the renal vein – the second stage. The patient was discharged from the Center on the 7th day after TAVI and on the 6th day after surgery for renal cancer. Six months after the procedure, there was a decrease in the functional class of heart failure, satisfactory function of the transcatheter aortic valve bioprosthesis, decrease in the size of the left ventricle, decrease in the brain natriuretic peptide, and the absence of cancer progression.

Keywords Aortic valve dysfunction • Renal cell carcinoma

Received: *26.09.2023;* ***received in revised form:*** *10.10.2024;* ***accepted:*** *27.11.2024*

Список сокращений

АК	– аортальный клапан	ЛЖ	– левый желудочек
АС	– аортальный стеноз	ПКР	– почечно-клеточный рак
ЗНО	– злокачественное новообразование	ТИАК	– транскатетерная имплантация аортального клапана
КТ-ангиография	– компьютерная томография с ангиографией		

Введение

Аортальный стеноз (АС) является наиболее распространенным пороком сердца у пациентов старшего возраста, требующим хирургического или транскатетерного вмешательства в Европе и Северной Америке [1]. Спустя 20 лет после первой операции транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) стала рутинным вмешательством в мировой клинической практике и методом выбора не только у больных высокого хирургического

риска, но и среднего и даже низкого хирургического риска [2–5]. С 2015 по 2022 г. в США зарегистрирована наибольшая распространенность ТИАК: доля транскатетерных вмешательств почти сравнялась с объемом «открытых» операций в возрастной группе пациентов младше 65 лет (48 против 52% соответственно, $p < 0,01$), а в группах от 65 до 80 и старше 80 лет стала превалировать (87 против 12% и 99 против 1% соответственно, $p < 0,01$) [6]. В Российской Федерации в 2021 г. соотношение составило 20 против 80% соответственно [7].

Ряду пациентов с АС в сочетании с ЗНО в связи с невозможностью этапного выполнения этих операций одномоментно проведены ТИАК и хирургическое лечение онкологических заболеваний различных локализаций [8–12].

В отдельную группу выделяют пациентов, которым требуется повторное вмешательство на АК в связи с дисфункцией ранее имплантированного биопротеза. Как правило, «открытое» репротезирование клапана сопряжено с высоким периоперационным риском, при этом транскатетерная имплантация «клапан в клапан» в таких случаях позволяет достичь оптимального соотношения пользы и риска [13]. Однако транскатетерная имплантация нового клапана в ранее установленный протез несет в себе повышенный риск обструкции коронарных артерий створками ранее установленного протеза. По данным H.B. Ribeiro и коллег, риск обструкции коронарных артерий при ТИАК по типу «клапан в клапан» в 4 раза выше, чем при имплантации в нативный АК (2,48 против 0,62% соответственно, $p < 0,045$) [14]. Данное осложнение фатально, факторы риска его возникновения рассчитываются по данным компьютерной томографии с ангиографией (КТ-ангиографии) и включают в себя высоту положения устьев коронарных артерий, диаметр синусов Вальсальвы, а в случае дисфункции биопротеза учитываются тип ранее установленного клапана и степень дегенерации его створок. В ранние крупные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности ТИАК, не входили коморбидные пациенты с онкопатологией [2, 4, 5]. Однако, по разным данным, частота встречаемости ЗНО у пациентов с тяжелым АС варьирует от 5,4 до 26,6% [15–17]. Предоперационная подготовка к ТИАК, включающая выполнение всем больным КТ-ангиографии, способствует первичному выявлению ряда новообразований [18]. Например, U. Landes и соавт., сравнивая результаты ТИАК у пациентов с онкологическими заболеваниями и без таковых, выявили 12% новообразований именно при выполнении КТ-ангиографии [19]. Сопутствующие онкологические заболевания увеличивают риски «открытого» оперативного вмешательства при коррекции кардиальной патологии, а наличие выраженного стеноза АК часто является противопоказанием к хирургической коррекции онкологического процесса.

Устранение АС позволяет в дальнейшем выбирать более радикальную тактику оперативного, медикаментозного или лучевого лечения опухолей и, следовательно, увеличивает продолжительность жизни [20].

Методом выбора коррекции АС у пациентов с онкопатологией часто является ТИАК, так как «открытое» протезирование АК ассоциировано с более высокой частотой периоперационных осложнений: гемотрансфузия – 79,5 против 49,0% случаев после ТИАК ($p < 0,0001$), реинтубация – 8,4 против 0,9% ($p = 0,0009$), пневмония – 14,5 против 6% соответственно ($p = 0,035$) [20].

В 2021 г. в Российской Федерации выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4,4%. Впервые взяты на учет с ЗНО почек 18 306 больных, что составляет примерно 3% всех первично выявленных новообразований. При этом ПКР занимает 14-е место среди всех ЗНО в России. С 2011 по 2021 г. распространенность данного онкологического заболевания на 100 тыс. населения увеличилась с 78,5 до 132,8 случая соответственно [21, 22].

Одной из особенностью ПКР является возможность распространения опухоли на сегментарные почечные вены с дальнейшим проникновением в нижнюю полую вену вплоть до правых камер сердца. Частота формирования опухолевого тромба колеблется от 4 до 10% случаев. «Золотым стандартом» лечения таких больных выступает радикальная нефрэктомия с тромбэктомией. В крупных многопрофильных хирургических центрах возможно выполнение подобных оперативных вмешательств с использованием роботической хирургической системы DaVinci™ Si (Intuitive Surgical, Inc., США) в интракорпоральном варианте [22]. Симптомы наличия опухолевого тромба различны: от полного отсутствия до появления гематурии и тромбоэмболии легочной артерии [24].

Классификация клиники Мейо включает четыре уровня опухолевого тромбоза при ПКР [25, 26]: I – опухолевый тромб в почечной вене, перирениальном отделе нижней полой вены; II – опухолевый тромб в подпеченочном отделе нижней полой вены; III – опухолевый тромб во внутрипеченочном отделе нижней полой вены (IIIa – краниальная граница опухолевого тромба не достигает основных печеночных вен, IIIb – краниальная граница опухолевого тромба на уровне основных печеночных вен и выше); IV – наддиафрагмальный (внутриперикардиальный, предсердный) отдел нижней полой вены.

В настоящий момент отсутствуют исследования, в которых доказаны преимущества или недостатки робот-ассистированной нефрэктомии с тромбэктомией в сравнении с «открытыми» вмешательства-

ми, однако такие показатели, как время пребывания в стационаре, уменьшение послеоперационных осложнений, позволяют предположить большую эффективность миниинвазивных операций [27].

Клиническое наблюдение

Пациент *Г.*, 71 год, с длительным анамнезом мультифокального атеросклероза с вовлечением коронарного, каротидного бассейнов и артерий нижних конечностей, которому в течение 24 лет выполнен ряд «открытых» и эндоваскулярных вмешательств: в 1998 г. – стентирование правой коронарной артерии, в 2006 г. – каротидная эндартерэктомия слева, в 2010 г. – протезирование АК в связи с его критическим стенозом биологическим протезом Perimount™ Magna Ease™ (Edwards Lifesciences, США) диаметром 25 мм.

В 2019 г. во время госпитализации в отделение рентгенэндоваскулярной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России выявлены начальные изменения биопротеза АК. В связи с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий пациенту в том же году выполнено стентирование передней межжелудочковой ветви протезом с лекарственным покрытием и правой поверхностной бедренной артерии.

В течение последующих 2–3 лет больной отмечал удовлетворительное самочувствие, но с октября 2021 г. появились жалобы на одышку при физических нагрузках.

При эхокардиографии выявлены признаки дисфункции биопротеза АК с увеличением градиента давления на дегенеративно-кальцинированных створках биопротеза: среднего – с 17 до 43 мм рт. ст., пикового – с 34 до 64 мм рт. ст., максимальной скорости кровотока (V max) – с 2,9 до 4,0 м/с, уменьшение площади отверстия АК (EOA) – с 1,46 до 1,07 см^2 (0,48 см^2/м^2); регургитация на биопротезе – 2–3-й степени. Появились кардиомегалия с увеличением конечного диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) с 140 до 236–250 мл, недостаточность митрального клапана 2-й степени, атриомегалия (левое предсердий – 56 × 67 мм), легочная гипертензия с расчетным давлением в правом желудочке 56 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана 2–3-й степени. Уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составил 1 870 нг/г.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования отмечено прогрессирование степени стеноза правой каротидной бифуркации с 60–65 до 70–75%.

В октябре 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России пациенту выполнена коронарография, по данным которой ранее имплантированные стенты в правую коронарную артерию, переднюю межжелудочковую ветвь и другие коронарные артерии, были без ангиографически значимых стенозов.

В анализах крови обращали на себя внимание уровень гемоглобина 111 г/л, повышение уровня креатинина до 134 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI: 45,3 мл/мин/1,73 м^2, хроническая болезнь почек 3А стадии).

В связи с дисфункцией биопротеза АК и высоким риском повторной операции на открытом сердце, пациент был направлен на КТ-ангиографию, по результатам которой стало возможным выполнение ТИАК с использованием протеза Core Valve™ Evolute™ R 23 мм (Medtronic, США) в ранее имплантированный биопротез. Риск обструкции устьев коронарных артерий был низкий, высота устьев левой и правой коронарной артерии от уровня кольца протеза составила 10,7 и 13,5 мм соответственно, диаметр левого и правого синусов Вальсальвы – 36,5 и 42,3 мм соответственно, расчетное расстояние от каркаса транскатетерного клапана до левой коронарной артерии – 7,5 мм, до правой – 13,6 мм.

Однако по данным КТ-ангиографии также выявлено трансмуральное образование нижнего сегмента правой почки диаметром до 8 см, которое распространялось на почечный синус, отмечен тромб в правой почечной вене. Регионарные метастазы в лимфатических узлах, а также отдаленные метастазы в легких, костях, печени, мозге не определены (рис. 1).

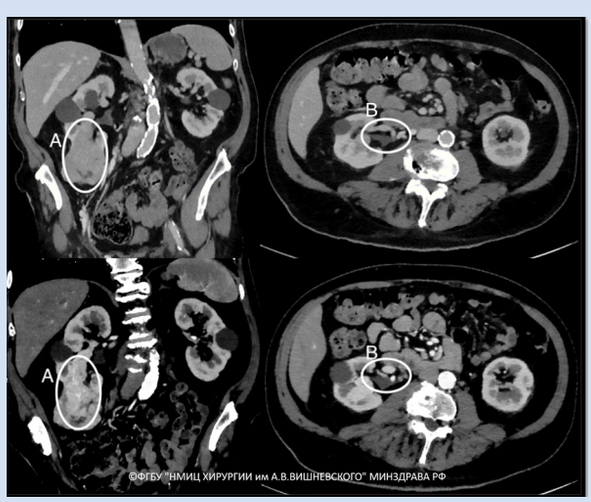


Рисунок 1. Нефрографическая (сверху) и кортико-медуллярная (снизу) фазы, реконструкция в коронарной плоскости и на аксиальных срезах: *А* – опухоль нижнего сегмента правой почки 8 см (оценка RENAL 11xh, прогнозируемый уровень 3–4), трансмуральная, с выраженным компонентом в синусе; *В* – опухолевый тромбоз сегментарной почечной вены, головка опухолевого тромба в просвете почечной вены, протяженность тромба 6 см

Figure 1. Renal (top) and corticomedullary (bottom) phases, reconstruction on the coronal and axial scans: *A* – Transmural tumor of the lower segment of the right kidney 8 cm (RENAL score 11xh, predicted score 3–4) with a pronounced component in the sinus; *B* – Tumor thrombosis of the segmental renal vein, the head of the thrombus is in the lumen of the renal vein, the length of the thrombus is 6 cm.

Учитывая коморбидность, наличие дисфункции биопротеза АК, ишемической болезни сердца, асимптомного стеноза правой каротидной бифуркации, местно-распространенной формы ПКР и снижения скорости клубочковой фильтрации почек, пациент был обсужден на мультидисциплинарном консилиуме в составе онкоуролога, рентгенэндоваскулярного и сердечно-сосудистого хирургов, кардиолога, анестезиолога, реаниматолога, невролога. Принято решение об этапном лечении: первым этапом рекомендована ТИАК техникой «клапан в клапан», вторым – робот-ассистированная нефрэктомия справа, тромбэктомия почечной вены.

В августе 2022 г. пациент повторно госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Операция выполнена под местной анестезией. Общим бедренным доступом справа с предварительной установкой систем Perclose ProGlide™ (Abbot, США) проведена катетеризация полости ЛЖ проводником Confida™ Brecker (Medtronic, США), по которому доставлена система с клапаном CoreValve™ Evolut™ R 23 мм и выполнена его имплантация (рис. 2).

После операции пациент на фоне самостоятельного дыхания, стабильной гемодинамики без инотропной и вазопрессорной поддержки переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где находился менее суток, а затем был переведен в профильное отделение.

В периоперационном периоде отмечено появление блокады левой ножки пучка Гиса и развитие контраст-индуцированной нефропатии с повышением уровня креатинина до 224 мкмоль/л и последующим снижением до 107 мкмоль/л; уровень мочевины составил 10,7 ммоль/л, уровень калия – 4,7–4,9 ммоль/л.

По результатам контрольной эхокардиографии через 7 дней: функция протеза АК сохранена, максимальная скорость кровотока (Vmax) – 2,4 м/с, средний градиент – 12 мм рт. ст., пиковый градиент – 23 мм рт. ст., парапротезная регургитация – 1 ст., недостаточность митрального клапана – 1,5 ст., расчетное давление в правом желудочке снизилось до 16 мм рт. ст., трикуспидальная регургитация – 1 ст., сохраняется кардиомегалия с конечным диастолическим объемом ЛЖ 250 мл, фракция выброса ЛЖ – 48–50% по Симпсону.

Пациент выписан на 7-е сут после ТИАК и через 5 дней вновь госпитализирован в урологическое отделение ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России для проведения второго этапа лечения – нефрэктомии справа, тромбэктомии из правой почечной вены. Оперативное вмешательство выполнено в условиях комбинированной общей анестезии (севофлуран, фентанил, рокурония бромид). С учетом анамнеза интраоперационно проведены расширенный мониторинг гемодинамики (инвазивное измерение артериального давления), вазопрессорная поддержка гемодинамики норадреналином в дозе 0,05–0,2 мкг/кг/мин.

В положении больного на левом боку после трехкратной обработки кожного покрова установлены пять роботических портов (четыре диаметром 10 мм, один диаметром 12 мм) (рис. 3).

Ревизия: печень, восходящая ободочная кишка без патологических изменений. В брюшной полости выпота нет. В области латерального края ободочной кишки обнаружен спаечный процесс. Вскрыто правое забрюшинное пространство по линии Тольди. В нижнем полюсе правой почки определено образование до 8 см. Диссекция почечных сосудов. В просвете правой почечной вены визуализирован флотирующий опухолевый тромб, не выходящий в просвет нижней полой вены. Выделен правый мочеточник, наложены две клипсы Hem-o-Lock™ L. Мочеточник пересечен между клипсами в средней трети. Выделена основная почечная артерия, наложены две клипсы Hem-o-Lock™ XL. Наложена одна клипса Hem-o-Lock™ XL на добавочную артерию. Артерии пересечены

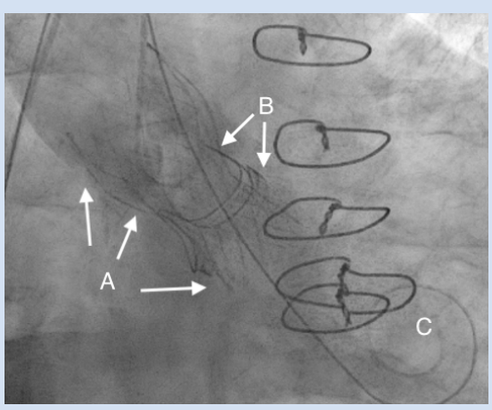


Рисунок 2. Полное раскрытие протеза CoreValve™ Evolut™ R 23 мм: *A* – каркас протеза CoreValve™ Evolut™ R 23 мм; *B* – каркас протеза Perimount; *C* – проводник Confida™ Brecker

Figure 2. Full deployment of the 23 mm CoreValve™ Evolut™ R valve: *A* – Frame of the 23 mm CoreValve™ Evolut™ R valve; *B* – Frame of the Perimount™ Magna Ease™ bioprosthesis; *C* – Confida™ Brecker guidewire

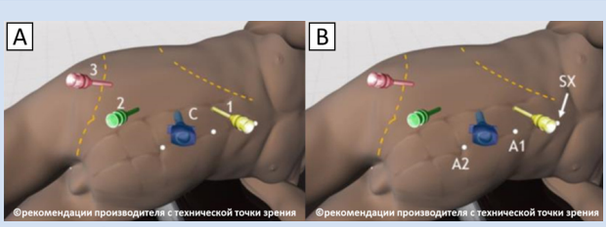


Рисунок 3. Позиционирование роботических портов при вмешательстве на правой почке. *A*: 1 – верхний порт; 2 – нижний порт; 3 – порт для манипулятора; C – порт для камеры; *B*: SX – порт для ретрактора печени; A1 – ассистентский порт № 1; A2 – ассистентский порт № 2

Figure 3. Positioning of robotic ports during intervention on the right kidney. *A*: 1 – upper port; 2 - lower port; 3 – port for the manipulator; C – port for the camera; *B*: SX – port for the liver retractor; A1 – assistant port No. 1; A2 – assistant port No. 2

(рис. 4). После пересечения почечных артерий визуально отмечена ретракция опухолевого тромба на 10 мм. На почечную вену непосредственно в области устья наложены две клипсы Hem-o-Lock™ XL (см. рис. 4, *A, B*). Вена пересечена с отступом от дистального конца опухолевого тромба, визуально край резекции чистый. Выполнена нефрэктомия с тромбэктомией, препарат помещен в пластиковый контейнер, удален.

В область сохраненного надпочечника помещена гемостатическая губка (см. рис. 4, *C*). Дренирование забрюшинного пространства одним силиконовым дренажом. Восстановление целостности забрюшинного пространства. Макропрепарат удален. Проверка гемостаза – признаки кровотечения отсутствуют. Послойное ушивание операционных ран, наложена асептическая повязка. Кровопотеря – 20 мл, диурез – 250 мл.

По окончании оперативного вмешательства пациент экстубирован и без вазопрессорной поддержки переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Проведены мультимодальная анальгезия, коррекция водно-электролитного баланса, гастропротекторная терапия, мониторинг параметров гемодинамики и дыхания. Пациент в удовлетворительном состоянии переведен в урологическое отделение на следующий день. Послеоперационный период протекал без осложнений, декомпенсации сердечной недостаточности не возникло. На 6-е сут после второго этапа хирургического лечения больной в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Спустя 6 мес. после операции пациент отмечал удовлетворительное самочувствие, одышка при нагрузках не беспокоила. По данным эхокардиографии функция биопротеза АК не нарушена, средний градиент давления – 12 мм рт. ст. (пиковый – 26 мм рт. ст.), уменьшился конечный диастолический объем ЛЖ с 235–250 до 141 мл, улучшилась кинетика стенок ЛЖ с нарастанием фракции выброса ЛЖ с 48–52 до 62%. При холтеровском мониторировании электрокардиограммы усугубления нарушений проводимости не выявлено. Уровень гемоглобина – 128 г/л, креатинин – 148 мкмоль/л, трехкратное снижение уровня NT-proBNP. По данным КТ отсутствовали признаки рецидива в зоне оперативного вмешательства, не выявлены метастазы в паренхиматозных органах, костях, лимфатических узлах. Данные ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий без отрицательной динамики.

Обсуждение

Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов (2022 г.) по оценке сердечно-сосудистого риска и ведению пациентов, подвергающихся некардиальным хирургическим вмешательствам, лицам с тяжелым симптомным АС, которым планируется выполнение некардиального вмешательства, рекомендованы протезирование АК или ТИАК (класс рекомендаций I, уровень доказательности C) [28]. При наличии у пациента сопутствующего ЗНО одним из важных факторов выбора метода коррекции стеноза АК является возможность последующего быстрого начала лечения ЗНО.

C. Gill и коллеги, изучив результаты выполнения ТИАК и протезирования АК у онкологических больных, выявили, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы выживаемости в группах, ТИАК была связана с более ранним (в среднем на 1,6 мес.) началом или возобновлением противоопухолевого лечения. Такая разница во времени между этапами может позволить выполнить дополнительный цикл химио-, иммунной или таргетной терапии и начать раннее хирургическое лечение онкологического процесса, увеличить вероятность замедления или остановки прогрессирования ЗНО и, возможно, улучшить выживаемость пациентов [29].

Важно отметить, что пациенты, которым планируется хирургическое вмешательство вследствие

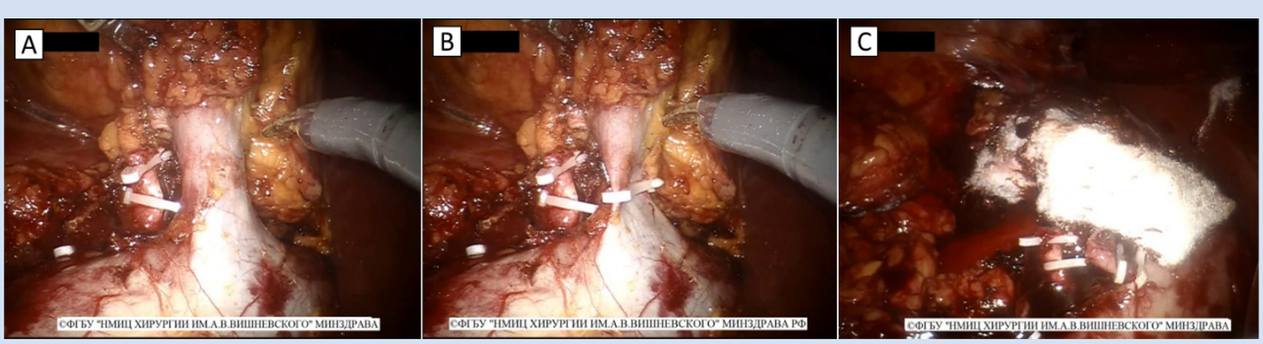


Рисунок 4. Техника выполнения хирургического вмешательства: *A* – клипсы наложены на основную и дополнительную почечную артерии, артерии пересечены. На переднем плане нижняя полая и правая почечная вены; *B* – клипса наложена на правую почечную вену, клипсы на почечных артериях; *C* – пересеченные почечные сосуды, гемостатическая губка в зоне сохраненного правого надпочечника

Figure 4. Technique of the surgical procedure: *A* – the clips are applied to the main and additional renal arteries, the arteries are transected. IVC and right renal vein are in the foreground; *B* – the clip is applied to the right renal vein, the clips are on the renal arteries; *C* – transected renal vessels, hemostatic sponge in the area of the preserved right adrenal gland

экстракардиальной патологии, после ТИАК получают монотерапию кардиальным аспирином. Несмотря на существенный объем публикаций о выполнении ТИАК у пациентов с различными ЗНО, в небольшом количестве работ сделан акцент на почечно-клеточной карциноме. В исследовании U. Landes и соавт., из 222 пациентов с онкопатологией, которым с 2008 по 2016 г. в 18 разных центрах выполнена ТИАК, лишь у 9 (4,1%) установлена карцинома почки [19]. T. Okuno и коллеги описали серию клинических случаев с участием трех пациентов, двум из которых была выполнена лапароскопическая нефрэктомия после ТИАК (трансфеморальным и трансапикальным доступами), один пациент после ТИАК трансфеморальным доступом подвергся парциальной нефрэктомии. Все три пациента удовлетворительно перенесли вмешательства, у каждого из них после ТИАК снижались показатели NT-proBNP и среднего градиента давления на АК. Выживаемость составила 100% за год наблюдения, ни у одного больного не было повторных вмешательств на АК, тромбозов протеза и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [30].

В представленном нами клиническом случае пациенту с дисфункцией ранее имплантированного биопротеза АК, кардиомегалией, признаками сердечной недостаточности и сопутствующим ПКР в условиях многопрофильного центра последовательно выполнены ТИАК и роботическая нефрэктомия. Благодаря междисциплинарному взаимодействию на обоих этапах в ведении пациента участвовали кардиолог и онкоуролог, в связи с чем при ТИАК не определено значимых послеоперационных осложнений со стороны онкопатологии, а на этапе роботической нефрэктомий не было отмечено декомпенсации сердечной недостаточности. Малоинвазивное лечение – ТИАК и роботическая нефрэктомия в условиях комбинированной общей анестезии с ранней экстубацией – позволило снизить травматичность, болевой синдром в послеоперационном периоде, ограничить введение наркотических препаратов, влияющих на дыхательный центр, уменьшить риски интраоперационной кровопотери у исходно ослабленного пациента, что ускорило его реабилитацию. Таким образом, пациент в кратчайшие сроки получил современное радикальное малоинвазивное лечение по поводу двух жизнеугрожающих заболеваний, сохранив трудоспособность.

Заключение

Ведение пациента с двумя конкурирующими заболеваниями, требующими выполнения сложных высокотехнологичных оперативных вмешательств (ТИАК и роботической нефрэктомии с тромбэктомией из правой почечной вены), представляет собой сложную, но выполнимую в условиях многопрофильного центра, способного оказывать высокотехнологическую медицинскую помощь с возможностью междисциплинарного подхода, задачу. Важнейшими критериями успеха лечения являются четкое понимание течения двух независимых патологических процессов всеми специалистами-участниками мультидисциплинарного подхода, рациональное решение организационных вопросов, высокая квалификация специалистов, опыт хирургического центра.

В настоящее время разработка мультидисциплинарных рекомендаций по лечению пациентов с коморбидной патологией не представляется возможной вследствие большого разнообразия возможных клинических ситуаций. Только персонифицированный подход, обсуждение на совместных сердечно-сосудистых и онкологических консилиумах поможет выбрать оптимальную тактику лечения этой категории больных.

Конфликт интересов

Б.Г. Алекян входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.А. Грицкевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.Г. Карапетян заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Чевина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Токмаков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Г. Гёлецян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ж. Полотбек уулу заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Галстян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Титов заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Григорян заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Т. Савин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Карельская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Ревишвили заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Алекян Баграт Гегамович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН заместитель генерального директора по науке, руководитель отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»

Author Information Form

Alekyan Bagrat G., PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, General Director Deputy for Science, Head of the Department of Image-guided Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow,

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** 0000-0001-6509-566X

Грицкевич Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий отделением урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5160-925X

Карапетян Нарек Григорьевич, кандидат медицинских наук рентгенэндоваскулярный хирург медицинского центра «Эребуни», Ереван, Республика Армения; **ORCID** 0000-0002-7623-8635

Чевина Алина Андреевна, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8066-2626

Токмаков Евгений Васильевич, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2821-0865

Гёлецян Лилит Генриковна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4023-4317

Полотбек уулу Жолболду, врач-уролог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2424-0493

Галстян Артур Варужанович, младший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1142-6763

Титов Никита Сергеевич, аспирант отдела рентгенэндоваскулярной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5151-4920

Григорян Марина Вруйровна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог, врач функциональной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0971-9615

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 Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6509-566X

Gritskevich Alexander A., PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5160-925X

Karapetyan Narek G., PhD, Image-guided Endovascular Surgeon at the "Erebuni" Medical Center, Yerevan, Republic of Armenia; **ORCID** 0000-0002-7623-8635

Chevina Alina A., Anesthesiologist–resuscitator at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8066-2626

Tokmakov Evgeny V., Anesthesiologist–resuscitator at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2821-0865

Gyoletsyan Lilit H., PhD, Cardiologist at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4023-4317

Polotbek uulu Zholboldu, Urologist at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2424-0493

Galstyan Artur V., Junior Researcher at the Department of Image-guided Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1142-6763

Titov Nikita S., Postgraduate Student at the Department of Image-guided Endovascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5151-4920

Grigoryan Marina V., PhD Cardiologist, Functional Diagnostics Specialist at the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0971-9615

Савин Леонид Тарасович, ординатор отделения урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0813-6386

Карельская Наталья Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник, врач-рентгенолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8723-8916

Ревишвили Амиран Шотаевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН главный специалист Минздрава России по хирургии и эндоскопии, генеральный 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

Savin Leonid T., Resident at the Department of Urology, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0813-6386

Karelskaya Natalia A., PhD, Senior Researcher, Radiologist at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8723-8916

Revishvili Amiran S., PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Surgery and Endoscopy, Director General of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky” of the Ministry of Health 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 Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1791-9163

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

KNG – 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

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

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

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

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

GAV – 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

TNS – 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

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

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

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

SLT – 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

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

KNA – data collection, 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. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R. et al.; 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. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051.
2. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon M.B. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8. doi: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.
3. Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R. et al.; PARTNER Trial Investigators.Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510
4. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Miller D.C., Herrmann H.C. et al. ; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616
5. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M., Kapadia S.R., Malaisrie S.C., Cohen D.J., Pibarot P., Leipsic J. et al. ; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052
6. Sharma T., Krishnan A.M., Lahoud R., Polomsky M., Dauerman H.L. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2022;80(21):2054-2056. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.787
7. Алекян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2021 год. Эндоваскулярная Хирургия. 2022;9 (Специальный выпуск): S5-S254. doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-S5-S254
8. Алекян Б.Г., Ручкин Д.В., Карапетян Н.Г., Иродова Н.Л., Сизов В.А., Раевская М.Б., Кадырова М.В., Гонтаренко В.Н., Мелешенко Н.Н., Ревишвили А.Ш. Одномоментная транскатетерная имплантация аортального клапана и субтотальная резекция кровоточащего рака желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки. Эндоваскулярная хирургия. 2018; 5 (4): 468–74. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-4-468-474
9. Печетов А.А., Алекян Б.Г., Леднев А.Н., Маков А.А., Карапетян Н.Г., Гелецян Л.Г. Рак легкого и аортальный стеноз: одноэтапное хирургическое лечение. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2020; 179 (5): 75-80. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-75-80
10. Алекян Б.Г., Ручкин Д.В., арапетян Н.Г., Иродова Н.Л., Мелешенко Н.Н., Гёлецян Л.Г., Ревишвили А.Ш. Клинический случай гибридного лечения пациента с критическим стенозом аортального клапана, поражением ствола левой коронарной артерии и кровоточащим раком желудка. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2022. 26 (2), 58-65. doi: 10.21688/1681-3472-2022-2-58-65
11. Sakai T., Yahagi K., Miura S., Hoshino T., Yokota T., Tanabe K., Ikeda S. Transcatheter aortic valve implantation for patients with lung cancer and aortic valve stenosis. J Thorac Dis. 2018;10(5):387-390.
12. Kato T., Matayoshi A., Nakasone T. A case of oral cancer with preoperative transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: A case report. Mol Clin Oncol. 2020;13(4):36. doi:10.3892/mco.2020.2106
13. Yerasi C., Rogers T., Forrestal B.J., Case B.C., Khan J.M., Ben-Dor I., Satler L.F., Garcia-Garcia H.M., Cohen J.E., Kitahara H., Shults C., Waksman R. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Young, Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(11):1169-1180. doi:10.1016/j.jcin.2021.03.058
14. Ribeiro H.B., Webb J.G., Makkar R.R., Cohen M.G., Kapadia S.R., Kodali S., Tamburino C., Barbanti M., Chakravarty T., Jilaihawi H. et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1552-1562. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.040
15. Mangner N., Woitek F.J., Haussig S., Holzhey D., Stachel G., Schlotter F., Höllriegel R., Mohr F.W., Schuler G., Linke A. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Interven Cardiol. 2018;31(2):18 8–196.
16. Faggiano P., Frattini S., Zilioli V., Rossi A., Nistri S., Dini F.L., Lorusso R., Tomasi C., Cas L.D. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. Int J Cardiol. 159(2): 94–99. 2012.
17. Guha A., Dey A.K., Arora S., Cavender M.A., Vavalle J.P., Sabik J.F.III., Jimenez E., Jneid H., Addison D. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical aortic valve replacement in patients with cancer. J Am Heart Assoc. 2020; 9(2): e014248
18. Stachon P., Kaier K., Milde S., Pache G., Sorg S., Siepe M., von zur Mühlen C., Zirlik A., Beyersdorf F., Langer M., Zehender M., Bode C., Reinöhl J. Two-year survival of patients screened for transcatheter aortic valve replacement with potentially malignant incidental findings in initial body computed tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(7):731-737. doi:10.1093/ehjci/jev055
19. Landes U., Iakobishvili Z., Vronsky D., Zusman O., Barsheshet A., Jaffe R., Jubran A., Yoon S.H., Makkar R.R., Taramasso M. et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(1):78-86. doi:10.1016/j.jcin.2018.10.026
20. Chan J., Rosenfeldt F., Chaudhuri K., Marasco S. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. Heart Lung Circ. 2012;21(5):255-259. doi:10.1016/j.hlc.2012.02.004
21. Каприна А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 239 с.

22. Рак паренхимы почки: клинические рекомендации. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-parenhimy-pochki-2021.pdf (дата обращения: 23.08.2024)

23. Motoyama D., Ito T., Sugiyama T., Otsuka A., Miyake H. Robot-assisted radical nephrectomy and inferior vena cava tumor thrombectomy: Initial experience in Japan. IJU Case Rep. 2022; 5(3): 145–148. doi: 10.1002/iju5.12419

24. Gill I.S., Metcalfe C., Abreu A., Duddalwar V., Chopra S., Cunningham M.W., Thangathurai D., Ukimura O., Satkunasivam R., Hung A.M., Papalia R., Aron M., Desai M.S., Gallucci M. Robotic Level III Inferior Vena Cava Tumor Thrombectomy: Initial Series. J Urol. 2015; 194(4): 929–938. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.119

25. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse Ch.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. BJU Int. 2004; 94: 33–41. doi; 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x

26. Чевина А.А., Полотбек уулу Ж., Рагузина В.Ю., Плотников Г.П. Мультидисциплинарный подход в кардиоонкологии при лечении больных с опухолевым тромбозом нижней полой вены высокого уровня. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023;(3):43-51. doi: 10.17116/hirurgia202303143

27. Zeuschner P., Siemer S. Roboter-assistierte Chirurgie des Nierenzellkarzinoms – heute ein Standard? Aktuelle Urol. 2021; 52(05): 464-473. doi: 10.1055/a-1493-1557. Zeuschner P., Siemer S. Robot-assisted surgery for renal cell carcinoma – today a standard? Aktuelle Urologie. 2021; 52(05): 464-473. doi: 10.1055/a-1493-1557 (In German)

28. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., De Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270

29. Gill C., Lee M., Balanescu D.V., Donisan T., Serauto Canache A.J., Palaskas N., Lopez-Mattei J., Kim P.Y., Song J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Kar B., Gregoric I., Marmagkiolis K., Iakobishvili Z., Iliescu C. and surgical aortic valve replacement impact on outcomes and cancer treatment schedule. International journal of cardiology. 2021; 326: 62-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.071

30. Okuno T., Yahagi K., Horiuchi Y., Sato Y., Tanaka T., Koseki K., Osanai A., Yokozuka M., Miura S., Tanabe K. The role of transcatheter aortic valve replacement in the patients with severe aortic stenosis requiring major non-cardiac surgery. Cardiovasc Interv Ther. 2019;34(4):345-351. doi:10.1007/s12928-019-00575-z

REFERENCES

1. Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., Capodanno D., Conradi L., De Bonis M., De Paulis R. et al.; 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. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051.

2. Cribier A., Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon M.B. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8. doi: 10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8.

3. Smith C.R., Leon M.B., Mack M.J., Miller D.C., Moses J.W., Svensson L.G., Tuzcu E.M., Webb J.G., Fontana G.P., Makkar R.R. et al.; PARTNER Trial Investigators.Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-2198. doi:10.1056/NEJMoa1103510

4. Leon M.B., Smith C.R., Mack M.J., Makkar R.R., Svensson L.G., Kodali S.K., Thourani V.H., Tuzcu E.M., Miller D.C., Herrmann H.C. et al. ; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. N Engl J Med. 2016;374(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1514616

5. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Makkar R., Kodali S.K., Russo M., Kapadia S.R., Malaisrie S.C., Cohen D.J., Pibarot P., Leipsic J. et al. ; PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. N Engl J Med. 2019;380(18):1695-1705. doi:10.1056/NEJMoa1814052

6. Sharma T., Krishnan A.M., Lahoud R., Polomsky M., Dauerman H.L. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2022;80(21):2054-2056. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.787

7. Alekyan B.G., Grigor'yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian Federation - 2021. . Russian Journal of Endovascular Surgery. 2022;9 (Special Issue) doi: 10.24183/2409-4080-2022-9S-S5-S254 (In Russian)

8. Alekyan B.G., Ruchkin D.V., Karapetyan N.G., Irodova N.L., Sizov V.A., Rayevskaya M.B., Kadyrova M.V., Gontaren- ko V.N., Meleshenko N.N., Revishvili A.Sh. One-stage transcatheter aortic valve implantation and subtotal resection of the blee- ding stomach carcinoma and duodenum bulb. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2018; 5 (4): 468–74. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-4-468-474 (In Russian)

9. Pechetov A.A., Alekyan B.G., Lednev A.N., Makov M.A., Karapetyan N.G., Gelecyan L.G. Lung cancer and aortic stenosis: one-stage surgical treatment. Grekov's Bulletin of Surgery. 2020;179(5):75-80. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-75-80 (In Russian)

10. Alekyan B.G., Ruchkin D.V., Karapetyan N.G., Irodova N.L., Meleshenko N.N., Geletsyan L.G., Revishvili A.Sh. Case report of a multidisciplinary approach to one-time treatment of a patient with critical aortic valve stenosis, lesion of the left main coronary artery and bleeding stomach cancer. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2022;26(2):58-65. doi: 10.21688/1681-3472-2022-2-58-65 (In Russian)

11. Sakai T., Yahagi K., Miura S., Hoshino T., Yokota T., Tanabe K., Ikeda S. Transcatheter aortic valve implantation for patients with lung cancer and aortic valve stenosis. J Thorac Dis. 2018;10(5):387-390.

12. Kato T., Matayoshi A., Nakasone T. A case of oral cancer with preoperative transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis: A case report. Mol Clin Oncol. 2020;13(4):36. doi:10.3892/mco.2020.2106

13. Yerasi C., Rogers T., Forrestal B.J., Case B.C., Khan J.M., Ben-Dor I., Satler L.F., Garcia-Garcia H.M., Cohen J.E., Kitahara H., Shults C., Waksman R. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Young, Low-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2021;14(11):1169-1180. doi:10.1016/j.jcin.2021.03.058

14. Ribeiro H.B., Webb J.G., Makkar R.R., Cohen M.G., Kapadia S.R., Kodali S., Tamburino C., Barbanti M., Chakravarty T., Jilaihawi H. et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1552-1562. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.040

15. Mangner N., Woitek F.J., Haussig S., Holzhey D., Stachel G., Schlotter F., Höllriegel R., Mohr F.W., Schuler G., Linke A. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Interven Cardiol. 2018;31(2):18 8–196.

16. Faggiano P., Frattini S., Zilioli V., Rossi A., Nistri S., Dini F.L., Lorusso R., Tomasi C., Cas L.D. Prevalence of comorbidities and associated cardiac diseases in patients with valve aortic stenosis. Potential implications for the decision-making process. Int J Cardiol. 159(2): 94–99. 2012.

17. Guha A., Dey A.K., Arora S., Cavender M.A., Vavalle J.P., Sabik J.F.III., Jimenez E., Jneid H., Addison D. Contemporary trends and outcomes of percutaneous and surgical aortic valve replacement in patients with cancer. J Am Heart Assoc. 2020; 9(2): e014248

18. Stachon P., Kaier K., Milde S., Pache G., Sorg S.,

Siepe M., von zur Mühlen C., Zirlik A., Beyersdorf F., Langer M., Zehender M., Bode C., Reinöhl J. Two-year survival of patients screened for transcatheter aortic valve replacement with potentially malignant incidental findings in initial body computed tomography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(7):731-737. doi:10.1093/ehjci/jev055

19. Landes U., Iakobishvili Z., Vronsky D., Zusman O., Barsheshet A., Jaffe R., Jubran A., Yoon S.H., Makkar R.R., Taramasso M. et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(1):78-86. doi:10.1016/j.jcin.2018.10.026

20. Chan J., Rosenfeldt F., Chaudhuri K., Marasco S. Cardiac surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. Heart Lung Circ. 2012;21(5):255-259. doi:10.1016/j.hlc.2012.02.004

21. Kaprina A.D. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2021 godu. red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shakhzadovoi. Moscow: Izd-vo MNIOI im. P.A. Gertsena. 2022. (In Russian)

22. Rak parenkhimy pochki: klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rak-parenhimy-pochki-2021.pdf (accessed 23.08.2024) (In Russian)

23. Motoyama D., Ito T., Sugiyama T., Otsuka A., Miyake H. Robot-assisted radical nephrectomy and inferior vena cava tumor thrombectomy: Initial experience in Japan. IJU Case Rep. 2022; 5(3): 145–148. doi: 10.1002/iju5.12419

24. Gill I.S., Metcalfe C., Abreu A., Duddalwar V., Chopra S., Cunningham M.W., Thangathurai D., Ukimura O., Satkunasivam R., Hung A.M., Papalia R., Aron M., Desai M.S., Gallucci M. Robotic Level III Inferior Vena Cava Tumor Thrombectomy: Initial Series. J Urol. 2015; 194(4): 929–938. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.119

25. Blute M.L., Leibovich B.C., Lohse Ch.M., Cheville J.C., Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. BJU Int. 2004; 94: 33–41. doi; 10.1111/j.1464-410X.2004.04897.x

26. Chevina A.A., Polotbek Zh., Raguzina V.Yu., Plotnikov G.P. Multidisciplinary approach in cardio-oncology for high inferior vena cava thrombosis. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2023;(3):43-51. doi: 10.17116/hirurgia202303143 (In Russian)

27. Zeuschner P., Siemer S. Roboter-assistierte Chirurgie des Nierenzellkarzinoms – heute ein Standard? Aktuelle Urol. 2021; 52(05): 464-473. doi: 10.1055/a-1493-1557. Zeuschner P., Siemer S. Robot-assisted surgery for renal cell carcinoma – today a standard? Aktuelle Urologie. 2021; 52(05): 464-473. doi: 10.1055/a-1493-1557 (In German)

28. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., De Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J 2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270

29. Gill C., Lee M., Balanescu D.V., Donisan T., Serauto Canache A.J., Palaskas N., Lopez-Mattei J., Kim P.Y., Song J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Kar B., Gregoric I., Marmagkiolis K., Iakobishvili Z., Iliescu C. and surgical aortic valve replacement impact on outcomes and cancer treatment schedule. International journal of cardiology. 2021; 326: 62-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.071

30. Okuno T., Yahagi K., Horiuchi Y., Sato Y., Tanaka T., Koseki K., Osanai A., Yokozuka M., Miura S., Tanabe K. The role of transcatheter aortic valve replacement in the patients with severe aortic stenosis requiring major non-cardiac surgery. Cardiovasc Interv Ther. 2019;34(4):345-351. doi:10.1007/s12928-019-00575-z

Для цитирования: *Алекян Б.Г., Грицкевич А.А., Карапетян Н.Г., Чевина А.А., Токмаков Е.В., Гёлецян Л.Г., Полотбек уулу Ж., Галстян А.В., Титов Н.С., Григорян М.В., Савин Л.Т., Карельская Н.А., Ревишвили А.Ш. Междисциплинарный подход в лечении пациента с дисфункцией биологического протеза аортального клапана и почечно-клеточной карциномой с опухолевым тромбом почечной вены: случай из практики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 138-149. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-138-149*

To cite: *Alekyan B.G., Gritskevich A.A., Karapetyan N.G., Chevina A.A., Tokmakov E.V., Gyoletsyan L.G., Polotbek uulu Zh., Galstyan A.V., Titov N.S., Grigoryan M.V., Savin L.T., Karelskaya N.A., Revishvili A.Sh. Multidisciplinary approach to treatment of patient with bioprosthetic aortic valve dysfunction and renal cell carcinoma with tumor thrombus. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 138-149. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-138-149*

УДК 616.133: 616.36-003.826
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-150-158

ONLINE

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО ИНДЕКСА И ЭХОГЕННОСТИ КАРОТИДНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ПО ДАННЫМ GSM-АНАЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

А.С. Кузнецова, А.И. Долгушина, В.В. Генкель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Воровского, 64, Челябинск, Российская Федерация, 454141

Основные положения

• У пациентов среднего возраста с каротидным атеросклерозом выраженность стеатоза печени обратно коррелирует с эхогенностью каротидных атеросклеротических бляшек.

• Гепаторенальный индекс – ультразвуковой маркер гипоэхогенных каротидных атеросклеротических бляшек.

• Включения стеатоза печени в системы стратификации кардиоваскулярного риска потенциально может улучшить прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель	Изучить взаимосвязь гепаторенального индекса (ГРИ) и эхогенности каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ).
Материалы и методы	Участниками исследования были пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Возраст больных составил 40–64 года. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проведено в стандартных режимах. Эхогенность АСБ в сонных артериях оценена методом GSM-анализа. ГРИ определен как отношение медианы серой шкалы печени к медиане серой шкалы почки. Определение выраженности стеатоза печени выполнено полуколичественным методом с использованием шкалы Hamaguchi.
Результаты	По единому протоколу обследованы 139 пациентов, среди которых в анализ были включены 104. При оценке наличия связи между эхогенностью каротидных АСБ и показателем по шкале Hamaguchi, с одной стороны, и ГРИ, с другой, выявлены обратные статистически значимые корреляционные связи. Медиана значений GSM каротидных АСБ в исследуемой группе составила 57,0 (39,7; 80,0) усл. ед. С целью установления потенциальной диагностической ценности шкалы Hamaguchi и ГРИ в отношении выявления каротидных АСБ, имеющих эхогенность менее медианных для данной группы пациентов значений, проведен ROC-анализ. По данным логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение, абдоминальное ожирение увеличение ГРИ более 1,34 ассоциировано с увеличением отношения шансов наличия каротидных АСБ с GSM < 57 усл. ед. (меньше 50 перцентиля) в 2,66 раза (95% ДИ 1,09–6,45; p = 0,031), АСБ с GSM < 39,7 усл. ед. (меньше 25 перцентиля) в 2,95 раза (95% ДИ 1,08–8,08; p = 0,035).
Заключение	У пациентов среднего возраста с каротидным атеросклерозом выраженность стеатоза печени, оцениваемая по шкале Hamaguchi и количественному определению ГРИ, обратно коррелировала с эхогенностью каротидных АСБ. Увеличение ГРИ > 1,34 с вероятностью 65,8% позволяло прогнозировать наличие каротидных АСБ с GSM менее 57. Отношение шансов наличия каротидных АСБ с GSM < 57 усл. ед. (меньше 50 перцентиля) и GSM < 39,7 усл. ед. (меньше 25 перцентиля) при значениях ГРИ > 1,34 составило 2,66 и 2,95 соответственно после поправки на вмешивающиеся факторы.

Ключевые слова Гепаторенальный индекс • Стеатоз печени • Эхогенность атеросклеротических бляшек

Поступила в редакцию: *01.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *06.09.2024;* ***принята к печати:*** *20.10.2024*

Для корреспонденции: *Алла Сергеевна Кузнецова, kuzja321@mail.ru; адрес: ул. Воровского, 64, Челябинск, Российская Федерация, 454141*

Corresponding author: *Alla S. Kuznetsova, kuzja321@mail.ru; address: 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092*

RELATIONSHIP BETWEEN HEPATORENAL INDEX AND ECHOGENICITY OF CAROTID ATHEROSCLEROTIC PLAQUES ACCORDING TO GSM-ANALYSIS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS

A.S. Kuznetsova, A.I. Dolgushina, V.V. Genkel

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", 64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092

Highlights

• The severity of liver steatosis is inversely correlated with the echogenicity of carotid atherosclerotic plaques in middle-aged patients with carotid atherosclerosis.

• Hepatorenal index is an ultrasound marker of hypoechoic carotid atherosclerotic plaques.

• The inclusion of liver steatosis in cardiovascular risk stratification systems can potentially improve the prediction of adverse cardiovascular events.

Aim	To study the relationship between hepatorenal index (HRI) and echogenicity of carotid atherosclerotic plaques (CAP).
Methods	The study included patients with CVD risk factors. The patients' age ranged from 40 to 64 years. The ultrasound study of the brachiocephalic arteries was carried out in standard modes. Echogenicity of CAP in carotid arteries was assessed by GSM-analysis. HRI was defined as the ratio of the median gray scale of the liver to the median gray scale of the kidney. Severity of hepatic steatosis was determined by semiquantitative method using Hamaguchi scale.
Results	139 patients underwent examination according to a unified protocol. Among those patients 104 were selected for the analysis. Assessing the relationship between echogenicity of carotid CAPs, Hamaguchi scale score and HRI, we have found inverse statistically significant correlations. The median GSM of CAP in the study group was 57,0 (39,7; 80,0) conventional units. In order to determine the potential diagnostic value of Hamaguchi scale and HRI for detecting CAPs with lower than median echogenicity for the given group of patients, we performed ROC analysis. According to logistic regression analysis adjusted for sex, age, obesity, and abdominal obesity, an increase in HRI greater than 1,34 was associated with increased odds ratio of carotid CAPs with GSM < 57 conventional units (less than 50th percentile) by a factor of 2,66 (95% CI 1,09–6,45; p = 0,031), whereas the increase associated with CAPs with GSM < 39,7 conventional units (less than 25th percentile) was 2,95-fold (95% CI 1,08–8,08; p = 0,035).
Conclusion	The severity of hepatic steatosis as assessed by the Hamaguchi scale and HRI was inversely correlated with the echogenicity of carotid CAPs in middle-aged patients with carotid atherosclerosis. An increase in HRI > 1,34 with 65,8% probability predicted the presence of carotid CAPs with a GSM of less than 57. Odds ratio of carotid CAPs with GSM < 57 conventional units (less than the 50th percentile) and GSM < 39,7 (less than 25th percentile) with HRI values > 1,34 were 2,66 and 2,95, respectively, after adjustment for intervening factors.

Keywords Hepatorenal index • Hepatic steatosis • Echogenicity of atherosclerotic plaques

Received: *01.08.2024;* ***received in revised form:*** *06.09.2024;* ***accepted:*** *20.10.2024*

Список сокращений

АСБ – атеросклеротическая бляшка
ГРИ – гепаторенальный индекс
ДИ – доверительный интервал
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ОР – относительный риск

Введение

На сегодняшний день в целом ряде крупных клинических исследований продемонстрирована независимая от традиционных факторов риска связь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и каротидным атеросклерозом, с одной стороны,

и инсультом, с другой [1–3]. При этом наблюдается значимое увеличение относительного риска (ОР) каротидного атеросклероза и инсульта по мере увеличения выраженности стеатоза [4]. Это свидетельствует о том, что количественная оценка тяжести стеатоза печени может улучшить оценку риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП. Исследование эхогенности каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) также может служить ценным прогностическим маркером именно в популяции лиц с НАЖБП и ожирением [5, 6].

НАЖБП представляет собой глобальную мультидисциплинарную проблему, связанную с увеличением риска развития целого спектра заболеваний и неблагоприятных событий: цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета 2-го типа, рака толстого кишечника, молочной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы и предстательной железы, смерти от всех причин [7–9]. Вероятно, именно атеросклероз главным образом детерминирует кардиоваскулярные риски у пациентов со стеатозом печени.

Вместе с тем результаты полногеномных исследований ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) и исследований с менделевской рандомизацией в большинстве случаев не подтверждают прямой каузальной связи между НАЖБП и атеросклерозом и указывают на сложный, опосредованный различными факторами характер ассоциаций между стеатозом печени и атеросклерозом [10, 11]. С другой стороны, в одном из последних опубликованных исследований с менделевской рандомизацией продемонстрировано, что, несмотря на отсутствие значимой взаимосвязи НАЖБП и инсульта (ОР 1,015; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,996–1,034; p = 0,121), данная корреляция может быть обнаружена с отдельными подтипами инсульта, связанными с атеросклеротическим поражением магистральных артерий (ОР 1,065; 95% ДИ 1,004–1,129; p = 0,037) [12]. Ряд исследователей предполагают, что увеличение риска ишемических событий у пациентов с НАЖБП во многом ассоциировано с морфологическими особенностями атеросклеротических бляшек, формирующихся при жировом гепатозе [13]. В нескольких клинических исследованиях показано, что стеатоз печени значимо увеличивает ОР наличия потенциально уязвимых АСБ в коронарных артериях [14, 15].

Увеличивающаяся динамика распространенности ожирения и НАЖБП в популяции диктует необходимость включения стеатоза печени в системы стратификации кардиоваскулярного риска, что потенциально может улучшить прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Перспективными для внедрения в клиническую практику могут быть ультразвуковые диагностические методы, позволяющие количественно оценить выраженность стеатоза печени. Одним из таких подходов является количественная оценка гепаторенального индекса (ГРИ) путем анализа медианы серой шкалы (gray scale median, GSM) [17].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении взаимосвязи ГРИ и эхогенности каротидных атеросклеротических бляшек.

Материалы и методы

Участниками исследования стали пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (но без диагностированных патологий атеросклеротического генеза). Возраст больных – 40–64 года. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 27.10.2018).

Из исследования исключены пациенты с ранее диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (цереброваскулярная болезнь в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, реваскуляризация коронарных или периферических артерий), хронической болезнью почек 3б и более высокой стадии (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м^2 по CKD-EPI), с диагностированными злокачественными новообразованиями, вирусными гепатитами и циррозом печени любой этиологии.

Дуплексное сканирование артерий

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (общая, внутренняя и наружная сонные артерии) проведено в стандартных режимах (В-режим, режимы доплеровского цветного картирования и импульсной допплерографии) линейным датчиком с частотой 10 МГц на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере Canon Aplio 400 (Япония). Диагностическими критериями АСБ служило фокальное утолщение комплекса «интима – медиа» более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей толщины комплекса либо на 50% больше толщины комплекса прилежащих участков общей сонной артерии [18]. Для оценки процента стеноза выполнено планиметрическое измерение по диаметру сосуда в поперечном срезе.

Процент стенозирования определяли методом ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза сонных артерий у конкретного пациента. Эхогенность АСБ в сонных артериях определяли методом GSM-анализа по описанной нами ранее методике [5].

Ультразвуковое исследование печени и определение ГРИ

Ультразвуковое трансабдоминальное исследование печени проводили конвексным датчиком

с частотой 3,5 МГц (Canon Aplio 400, Япония). Расчет ГРИ состоял из нескольких этапов: 1) первым этапом получали оптимальное изображение печени и правой почки; 2) вторым этапом полученное изображение экспортировали на персональный компьютер; 3) третьим этапом оценивали эхогенность печени и почки с использованием программного обеспечения Adobe Photoshop CS6 (Adobe, США). В паренхиме печени и кортико-медуллярном веществе правой почки на одном уровне определяли регионы интереса, размеры которых составляли не менее 600 пикселей [19, 20]. Эхогенность печени и почки в указанных зонах интереса рассчитывали по медиане серой шкалы (см. рис. 1). ГРИ определяли как отношение медианы серой шкалы печени к медиане серой шкалы почки.

Определение выраженности стеатоза печени проводили полуколичественным методом с использованием шкалы Hamaguchi [21].

Лабораторное исследование

Всем пациентам натощак определяли показатели липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды), концентрацию креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI), гликированный гемоглобин. Измерение в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка выполняли с использованием наборов для иммуноферментного анализа (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводили с помощью программ MedCalc, версия 20.019 (MedCalc Software Ltd, Бельгия), и IBM SPSS Statistics, версия 18 (IBM Corp., США). Качественные параметры были представлены абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные значения описывали медианой (Me) и указывали интерквартильный интервал (ИИ) [25-й; 75-й процентиль]. Для поиска взаимосвязи количественных переменных использовали корреляционный анализ Спирмена. Пороговые значения исследуемых переменных устанавливали с помощью ROC-анализа.

Результаты

По единому протоколу были обследованы 139 пациентов, среди которых в анализ были включены 104 пациента (см. рис. 2).

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

По результатам корреляционного анализа установлено, что рост ГРИ ассоциирован с увеличением индекса массы тела ($r = 0,348$; $p < 0,0001$), окружности талии ($r = 0,285$; $p = 0,004$) и уровня триглицеридов ($r = 0,254$; $p = 0,017$). При оценке наличия связи между эхогенностью каротидных АСБ и показателем по шкале Hamaguchi, с одной стороны, и ГРИ, с другой, выявлены обратные статистически значимые корреляционные связи (см. рис. 3).

Медиана значений GSM каротидных АСБ в исследуемой группе пациентов составила 57,0 (39,7; 80,0) усл. ед. С целью установления потенциальной диагностической ценности шкалы Hamaguchi и ГРИ в отношении выявления каротидных АСБ,

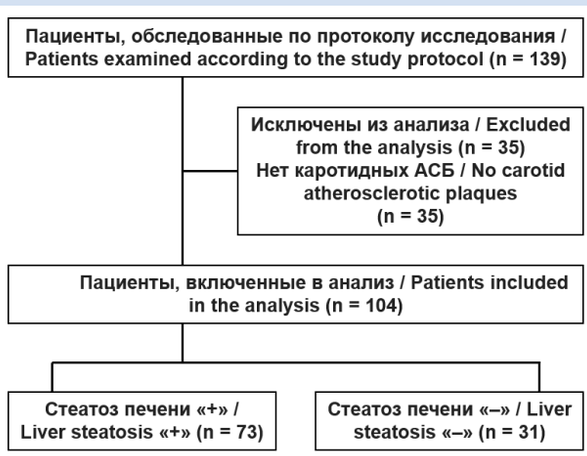


Рисунок 2. Алгоритм проведения исследования
Figure 2. Study design

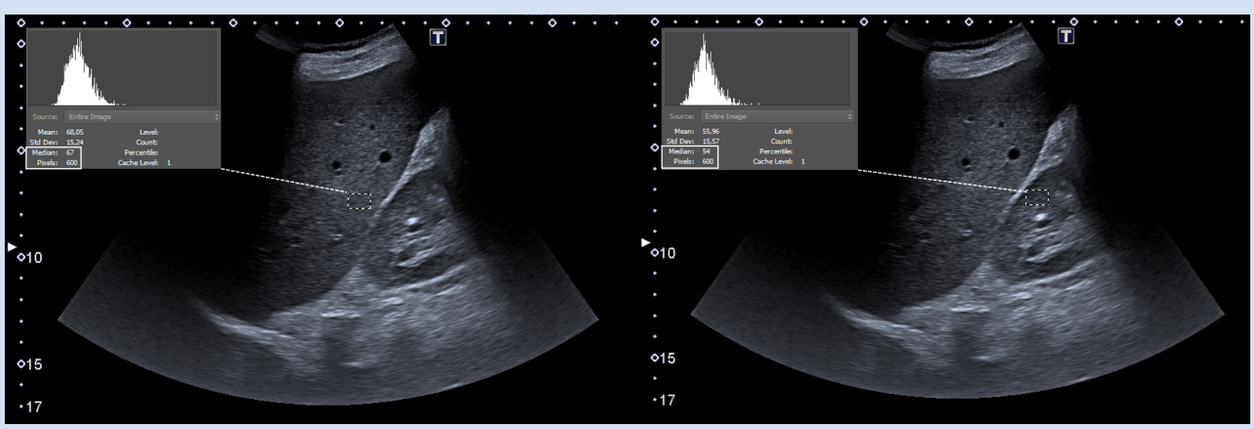


Рисунок 1. Методика определения ГРИ
Figure 1. Methodology for determining the hepatorenal index

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель / Indicator	Пациенты / Patients (n = 104)
Возраст, лет, Me (ИИ) / Age, years, Me (IR)	50,5 (47,0; 56,0)
Мужчины/женщины / Men/women, n (%)	48 (46,1) / 56 (53,9)
ИМТ, кг/м^2, Me (ИИ) / BMI, kg/m^2, Me (IR)	27,0 (24,1; 30,2)
Ожирение / Obesity, n (%)	28 (26,9)
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity, n (%)	55 (52,9)
Курение / Smoking, n (%)	20 (19,2)
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)	72 (69,2)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	42 (40,4)
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers, n (%)	10 (9,61)
Ингибиторы РААС / RAAS inhibitors, n (%)	24 (23,1)
Диуретики / Diuretics, n (%)	6 (5,77)
Статины / Statins, n (%)	18 (17,3)
ОХС, ммоль/л, Me (ИИ) / Total cholesterol, mmol/L	5,78 (5,00; 6,50)
ХС ЛНП, ммоль/л, Me (ИИ) / LDL cholesterol, mmol/L, Me (IR)	3,71 (2,92; 4,30)
ХС ЛВП, ммоль/л, Me (ИИ) / HDL cholesterol, mmol/L, Me (IR)	1, 37 (1,19; 1,61)
ТГ, ммоль/л, Me (ИИ) / TG, mmol/L, Me (IR)	1,30 (0,82; 1,99)
ВчСРБ, мг/л, Me (ИИ) / hsCRP, mg/L, Me (IR)	2,18 (1,15; 2,77)
Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (ИИ) / Uric acid, μmol/L, Me (IR)	287,3 (218,8; 347,3)
Глюкоза, ммоль/л, Me (ИИ) / Glucose, mmol/L, Me (IR)	5,20 (4,80; 5,82)
Гликированный гемоглобин, %, Me (ИИ) / Glycated hemoglobin, %, Me (IR)	5,61 (5,35; 5,94)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2, Me (ИИ) / GFR, mL/min/1,73 m^2, Me (IR)	72,0 (66,0; 88,0)
Стеатоз печени / Liver steatosis, n (%)	73 (70,2)
Максимальный стеноз СА, %, Me (ИИ) / MaxStCA, %, Me (IR)	25,0 (23,0; 30,0)
GSM АСБ, усл. ед., Me (ИИ) / GSM of AP, units, Me (IR)	57,0 (39,7; 80,0)
ГРИ, усл. ед., Me (ИИ) / HRI, units, Me (IR)	1,23 (1,02; 1,46)

Примечание: *АСБ – атеросклеротическая бляшка; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ГРИ – гепаторенальный индекс; ИИ – интерквартильный интервал; ИМТ – индекс массы тела; МаксСтС – максимальный стеноз сонных артерий; Me – медиана; ОХС – общий холестерин; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СА – сонные артерии; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; GSM – медианы серой шкалы.*
Note: *AP – atherosclerotic plaque; BMI – body mass index; GFR – glomerular filtration rate; GSM – gray scale median; HDL – high density lipoprotein cholesterol; HRI – hepatorenal index; hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein; IR – interquartile range; LDL cholesterol – low-density lipoprotein cholesterol; MaxStCA – maximal stenosis of the carotid arteries; Me – median; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; TG – triglycerides.*

имеющих эхогенность менее медианных для данной группы пациентов значений, проведен ROC-анализ (см. рис. 4, табл. 2).

По данным логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ожирение и абдоминальное ожирение увеличение ГРИ более 1,34 ассоциировано с ростом отношения шансов наличия каротидных АСБ с GSM < 57 усл. ед. (меньше 50 перцентиля) в 2,66 раза (95% ДИ 1,09–6,45; p = 0,031), АСБ с GSM < 39,7 усл. ед. (меньше 25 перцентиля) в 2,95 раза (95% ДИ 1,08–8,08; p = 0,035).

Обсуждение

ГРИ представляет собой простой и доступный метод количественной оценки выраженности стеатоза печени, чувствительность и специфичность которого в отношении выявления стеатоза, по разным данным, составляет около 90–95 и 80–95% соответственно [20, 22]. Количественная оценка тяжести стеатоза печени, вероятно, является необходимым компонентом в системах оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, поскольку выраженность стеатоза напрямую связана с наличием и тяжестью бессимптомного атеросклероза. Так, например, в исследовании C.C. Hsiao

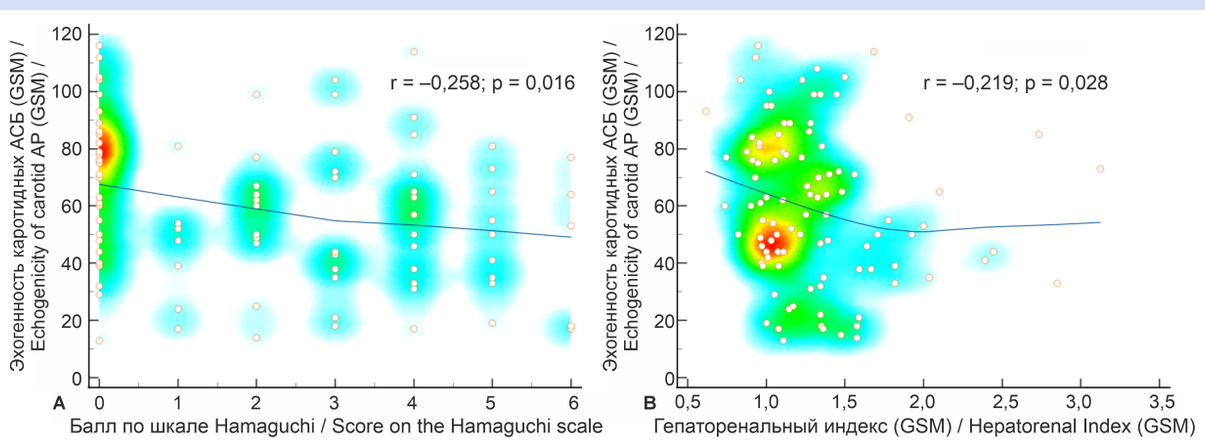


Рисунок 3. Корреляционные взаимосвязи эхогенности каротидных АСБ и показателей по шкале Hamaguchi (A), ГРИ (B)
Figure 3. Correlations between echogenicity of CAP and Hamaguchi score (A), and HRI (B)

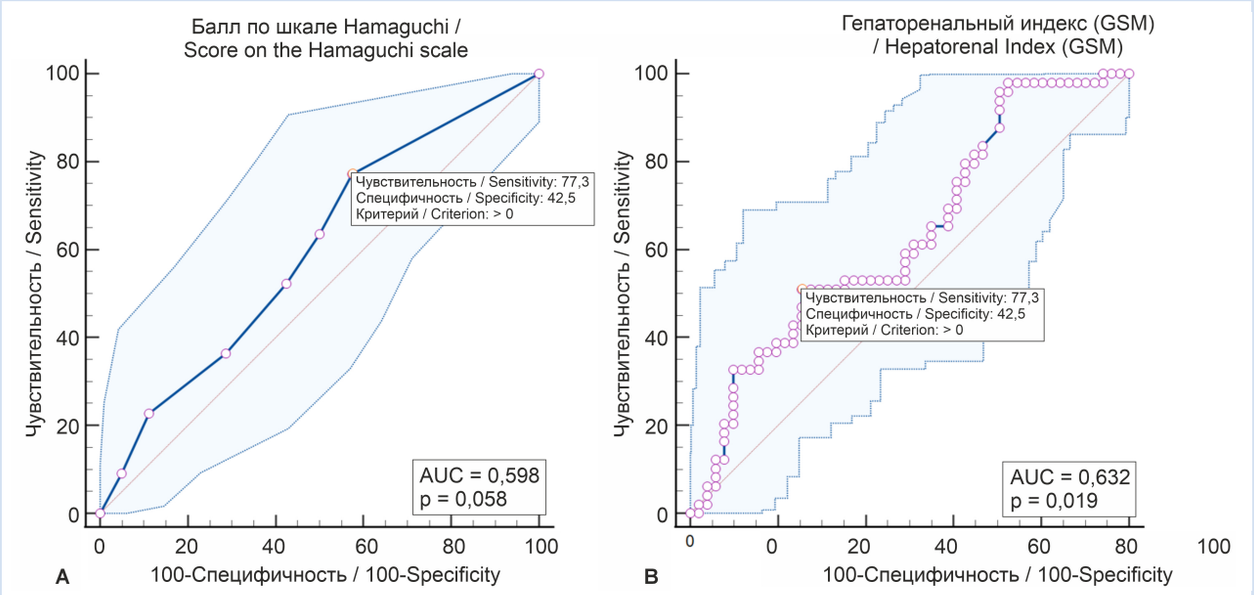


Рисунок 4. ROC-кривые, демонстрирующие диагностическую ценность шкалы Hamaguchi (*A*) и ГРИ (*B*) в выявлении каротидных АСБ со значениями GSM < 57 усл. ед.
Figure 4. ROC curves demonstrating the diagnostic value of Hamaguchi scale (*A*) and HRI (*B*) in detecting CAP with GSM values < 57 conventional units

Таблица 2. Результаты ROC-анализа
Table 2. Results of ROC analysis

Показатель / Indicator	AUC (95% ДИ / CI)	p	Пороговое значение / Threshold value	Индекс Юдена / Yuden Index	Se	Sp	PPV	NPV
Балл по шкале Hamaguchi / Hamaguchi Scale Score	0,598 (0,506; 0,685)	0,058	–	–	–	–	–	–
Гепаторенальный индекс / Hepatorenal index	0,632 (0,530; 0,726)	0,019	1,34	0,255	51,0	74,5	65,8	61,3

Примечание: *ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под кривой; NPV – предсказательная ценность отрицательного результата; PPV – предсказательная ценность положительного результата; Se – чувствительность; Sp – специфичность.*
Note: *AUC – Area Under Curve; CI – confidence interval; NPV – negative predictive value; PPV – positive predictive value; Se – sensitivity; Sp – specificity.*

и соавт., включавшем 817 пациентов с НАЖБП, выявлено значимое линейное увеличение тяжести бессимптомного коронарного атеросклероза по мере роста тяжести стеатоза печени [23]. При этом только тяжелый стеатоз печени был связан с увеличением отношения шансов наличия субклинического атеросклероза коронарных артерий (индекс коронарного кальция более 100 и более 400), а также наличия нестабильных коронарных атером. В работе P.F. Hsu и коллег выраженность стеатоза печени также прямо коррелировала с бременем и распространенностью коронарного атеросклероза [24]. Кроме того, только выраженный стеатоз печени значимо ассоциировался с наличием нестабильных АСБ в коронарных артериях. Фракция жировой ткани в печени, оцениваемая при проведении двухэнергической компьютерной томографии, также прямо коррелировала с тяжестью коронарного атеросклероза и наличием нестабильных АСБ [14].

В проведенном нами исследовании ГРИ, позволяющий оценить выраженность стеатоза печени, демонстрировал обратную корреляционную взаимосвязь с эхогенностью каротидных АСБ. Увеличение значений ГРИ > 1,34 позволило спрогнозировать с вероятностью 65,8% наличие каротидных АСБ с GSM менее 57. Отношение шансов выявления каротидных АСБ с GSM < 57 усл. ед. (меньше 50 перцентиля) и GSM < 39,7 усл. ед. (меньше 25 перцентиля) при значениях ГРИ > 1,34 составило 2,66 и 2,95 соответственно. При этом диагностическая ценность ГРИ в отношении выявления АСБ с GSM < 57 превосходила таковую шкалы Hamaguchi.

Заключение

У пациентов среднего возраста с каротидным атеросклерозом выраженность стеатоза печени, оцениваемая по шкале Hamaguchi и количественному определению ГРИ, обратно коррелировала с эхогенностью каротидных АСБ. Увеличение ГРИ > 1,34 с вероятностью 65,8% предсказывало наличие каротидных АСБ с GSM менее 57. Отношение шансов наличия каротидных АСБ с GSM < 57 усл. ед. (меньше 50-го перцентиля) и GSM < 39,7 усл. ед. (меньше 25-го перцентиля) при значениях ГРИ > 1,34 составило 2,66 и 2,95 соответственно после поправки на вмешивающиеся факторы.

Конфликт интересов

А.С. Кузнецова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Долгушина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Генкель заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кузнецова Алла Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1136-7284

Долгушина Анастасия Ильинична, доктор медицинских наук заведующая кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2569-1699

Генкель Вадим Викторович, кандидат медицинских наук доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5902-3803

Author Information Form

Kuznetsova Alla S., PhD, Assistant at the Department of Advanced Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1136-7284

Dolgushina Anastasia I., MD, PhD, Head of the Department of Advanced Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2569-1699

Genkel Vadim V., PhD, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Chelyabinsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5902-3803

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Veracruz N., Hameed B., Saab S., Wong R.J. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Cardiovascular Disease, Stroke, and Extrahepatic Cancers. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(1):45-81. doi: 10.1016/j.jceh.2020.04.018.

2. Simon T.G., Roelstraete B., Hagström H., Sundström J., Ludvigsson J.F. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. Gut. 2022;71(9):1867-1875.. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325724.

3. Pais R., Giral P., Khan J.F., Rosenbaum D., Housset C., Poynard T., Ratziu V.; LIDO Study Group. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. J Hepatol. 2016;65(1):95-102. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023.

4. Tang A.S.P., Chan K.E., Quek J., Xiao J., Tay P., Teng M., Lee K.S., Lin S.Y., Myint M.Z., Tan B., Sharma V.K., Tan D.J.H., Lim W.H., Kaewdech A., Huang D., Chew N.W., Siddiqui M.S., Sanyal A.J., Muthiah M., Ng C.H. Non-alcoholic fatty liver disease increases Risk of Carotid Atherosclerosis and Ischemic Stroke. An Updated Meta-Analysis with 135,602 Individuals. Clin Mol Hepatol. 2022;28(3):483-496. doi: 10.3350/cmh.2021.0406.

5. Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Факторы, связанные с эхогенностью атеросклеротических бляшек, у пациентов в возрасте 40-64 лет с каротидным атеросклерозом. Кардиология. 2021;61(6):35-40. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1536.

6. Cloutier G., Cardinal M.R., Ju Y., Giroux M.F., Lanthier S., Soulez G. Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2018;211(4):847-855. doi: 10.2214/AJR.17.192

7. Loomba R., Wong R., Fraysse J., Shreay S., Li S., Harrison S., Gordon S.C. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(11):1149-1159. doi: 10.1111/apt.15679.

8. Брель Н.К., Груздева О.В., Коков А.Н., Масенко В.Л., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Барбараш О.Л. Взаимосвязь висцерального ожирения и коронарного кальциноза при ишемической болезни сердца. Терапевтический архив. 2021;93(12):1428-1434. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201277

9. Гарбузенко Д.В., Белов Д.В. Неалкогольная жировая

болезнь печени как независимый фактор кардиометаболического риска сердечно-сосудистых заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;10 (194):22-34. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34

10. Lauridsen B.K., Stender S., Kristensen T.S., Kofoed K.F., Køber L., Nordestgaard B.G., Tybjærg-Hansen A. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. Eur Heart J. 2018;39(5):385-393. doi: 10.1093/eurheartj/ehx662.

11. Chandrasekharan K., Alazawi W. Genetics of Non-Alcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease: Implications for Therapy? Front Pharmacol. 2020;10:1413. doi: 10.3389/fphar.2019.01413.

12. Wu M., Zha M., Lv Q., Xie Y., Yuan K., Zhang X., Liu X. Non-alcoholic fatty liver disease and stroke: A Mendelian randomization study. Eur J Neurol. 2022;29(5):1534-1537. doi: 10.1111/ene.15277.

13. Chiriac S., Stanciu C., Girleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singeap A.M., Cuciureanu T., Huiban L., Muzica C.M., Zenovia S., Nastasa R., Trifan A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:6696857. doi: 10.1155/2021/6696857.

14. Zhan R., Qi R., Huang S., Lu Y., Wang X., Jiang J., Ruan X., Song A. The correlation between hepatic fat fraction evaluated by dual-energy computed tomography and high-risk coronary plaques in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Jpn J Radiol. 2021;39(8):763-773. doi: 10.1007/s11604-021-01113-9.

15. Park H.E., Lee H., Choi S.Y., Kwak M.S., Yang J.I., Yim J.Y., Chung G.E. Clinical significance of hepatic steatosis according to coronary plaque morphology: assessment using controlled attenuation parameter. J Gastroenterol. 2019;54(3):271-280. doi: 10.1007/s00535-018-1516-5.

16. Kweon Y.N., Ko H.J., Kim A.S., Choi H.I., Song J.E., Park J.Y., Kim S.M., Hong H.E., Min K.J. Prediction of Cardiovascular Risk Using Nonalcoholic Fatty Liver Disease Scoring Systems. Healthcare (Basel). 2021;9(7):899. doi: 10.3390/healthcare9070899.

17. Johnson S.I., Fort D., Shortt K.J., Therapondos G., Galliano G.E., Nguyen T., Bluth E.I. Ultrasound Stratification of Hepatic Steatosis Using Hepatorenal Index. Diagnostics (Basel). 2021;11(8):1443. doi: 10.3390/diagnostics11081443.

18. Sprynger M., Rigo F., Moonen M., Aboyans V., Edvardsen T., de Alcantara M.L., Brodmann M., Naka K.K., Kownator S., Simova I., Vlachopoulos C., Wautrecht J.C., Lancellotti P.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(11):1195-1221. doi: 10.1093/ehjci/jey103.

19. Marshall R.H., Eissa M., Bluth E.I., Gulotta P.M., Davis N.K. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(5):997-1002. doi: 10.2214/AJR.11.6677.

20. Tanpowpong N., Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. J Ultrason. 2020;20(82):e169-e175. doi: 10.15557/JoU.2020.0028.

21. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. Am J Gastroenterol. 2007;102(12):2708-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.

22. Martín-Rodríguez J.L., Arrebola J.P., Jiménez-Moleón J.J., Olea N., González-Calvin J.L. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assessment of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(1):88-94. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283650650.

23. Hsiao C.C., Teng P.H., Wu Y.J., Shen Y.W., Mar G.Y., Wu F.Z. Severe, but not mild to moderate, non-alcoholic fatty liver disease associated with increased risk of subclinical coronary atherosclerosis. BMC Cardiovasc Disord. 2021;19;21(1):244. doi: 10.1186/s12872-021-02060-z.

24. Hsu P.F., Wang Y.W., Lin C.C., Wang Y.J., Ding Y.Z., Liou T.L., Huang S.S., Lu T.M., Chan W.L., Lin S.J., Leu H.B. The association of the steatosis severity in fatty liver disease with coronary plaque pattern in general population. Liver Int. 2021;41(1):81-90. doi: 10.1111/liv.14637.

REFERENCES

1. Veracruz N., Hameed B., Saab S., Wong R.J. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Cardiovascular Disease, Stroke, and Extrahepatic Cancers. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(1):45-81. doi: 10.1016/j.jceh.2020.04.018.

2. Simon T.G., Roelstraete B., Hagström H., Sundström J., Ludvigsson J.F. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. Gut. 2022;71(9):1867-1875.. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325724.

3. Pais R., Giral P., Khan J.F., Rosenbaum D., Housset C., Poynard T., Ratziu V.; LIDO Study Group. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. J Hepatol. 2016;65(1):95-102. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023.

4. Tang A.S.P., Chan K.E., Quek J., Xiao J., Tay P., Teng M., Lee K.S., Lin S.Y., Myint M.Z., Tan B., Sharma V.K., Tan D.J.H., Lim W.H., Kaewdech A., Huang D., Chew N.W., Siddiqui M.S., Sanyal A.J., Muthiah M., Ng C.H. Non-alcoholic fatty liver disease increases Risk of Carotid Atherosclerosis and Ischemic Stroke. An Updated Meta-Analysis with 135,602 Individuals. Clin Mol Hepatol. 2022;28(3):483-496. doi: 10.3350/cmh.2021.0406.

5. Genkel V.V., Kuznetsova A.S., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Factors associated with echogenicity of atherosclerotic plaques in patients aged 40-64 years with carotid atherosclerosis. Cardiology. 2021;61(6):35-40. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1536. (In Russian)

6. Cloutier G., Cardinal M.R., Ju Y., Giroux M.F., Lanthier S., Soulez G. Carotid Plaque Vulnerability Assessment Using Ultrasound Elastography and Echogenicity Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2018;211(4):847-855. doi: 10.2214/AJR.17.192

7. Loomba R., Wong R., Fraysse J., Shreay S., Li S., Harrison S., Gordon S.C. Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(11):1149-1159. doi: 10.1111/apt.15679.

8. Brel N.K., Gruzdeva O.V., Kokov A.N., Masenko V.L., Dyleva Yu.A., Belik E.V., Barbarash O.L. Interrelation of visceral obesity and coronary calcinosis in ischemic heart disease. Therapeutic Archives. 2021;93(12):1428-1434. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201277 (In Russian)

9. Garbuzenko D.V., Belov D.V. Nonalcoholic fatty liver disease as an independent factor of cardiometabolic risk of cardiovascular disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;10 (194):22-34. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-22-34 (In Russian)

10. Lauridsen B.K., Stender S., Kristensen T.S., Kofoed K.F., Køber L., Nordestgaard B.G., Tybjærg-Hansen A. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic

heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals. Eur Heart J. 2018;39(5):385-393. doi: 10.1093/eurheartj/ehx662.

11. Chandrasekharan K., Alazawi W. Genetics of Non-Alcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease: Implications for Therapy? Front Pharmacol. 2020;10:1413. doi: 10.3389/fphar.2019.01413.

12. Wu M., Zha M., Lv Q., Xie Y., Yuan K., Zhang X., Liu X. Non-alcoholic fatty liver disease and stroke: A Mendelian randomization study. Eur J Neurol. 2022;29(5):1534-1537. doi: 10.1111/ene.15277.

13. Chiriac S., Stanciu C., Girleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singeap A.M., Cuciureanu T., Huiban L., Muzica C.M., Zenovia S., Nastasa R., Trifan A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021;2021:6696857. doi: 10.1155/2021/6696857.

14. Zhan R., Qi R., Huang S., Lu Y., Wang X., Jiang J., Ruan X., Song A. The correlation between hepatic fat fraction evaluated by dual-energy computed tomography and high-risk coronary plaques in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Jpn J Radiol. 2021;39(8):763-773. doi: 10.1007/s11604-021-01113-9.

15. Park H.E., Lee H., Choi S.Y., Kwak M.S., Yang J.I., Yim J.Y., Chung G.E. Clinical significance of hepatic steatosis according to coronary plaque morphology: assessment using controlled attenuation parameter. J Gastroenterol. 2019;54(3):271-280. doi: 10.1007/s00535-018-1516-5.

16. Kweon Y.N., Ko H.J., Kim A.S., Choi H.I., Song J.E., Park J.Y., Kim S.M., Hong H.E., Min K.J. Prediction of Cardiovascular Risk Using Nonalcoholic Fatty Liver Disease Scoring Systems. Healthcare (Basel). 2021;9(7):899. doi: 10.3390/healthcare9070899.

17. Johnson S.I., Fort D., Shortt K.J., Therapondos G., Galliano G.E., Nguyen T., Bluth E.I. Ultrasound Stratification of Hepatic Steatosis Using Hepatorenal Index. Diagnostics (Basel). 2021;11(8):1443. doi: 10.3390/diagnostics11081443.

18. Sprynger M., Rigo F., Moonen M., Aboyans V., Edvardsen T., de Alcantara M.L., Brodmann M., Naka K.K., Kownator S., Simova I., Vlachopoulos C., Wautrecht J.C., Lancellotti P.; EACVI Scientific Documents Committee. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(11):1195-1221. doi: 10.1093/ehjci/jey103.

19. Marshall R.H., Eissa M., Bluth E.I., Gulotta P.M., Davis N.K. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. AJR Am J Roentgenol. 2012;199(5):997-1002. doi: 10.2214/AJR.11.6677.

20. Tanpowpong N., Panichyawat S. Comparison of sonographic hepatorenal ratio and the degree of hepatic steatosis in magnetic resonance imaging-proton density fat fraction. J Ultrason. 2020;20(82):e169-e175. doi: 10.15557/JoU.2020.0028.

21. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. Am J Gastroenterol. 2007;102(12):2708-15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01526.x.

22. Martín-Rodríguez J.L., Arrebola J.P., Jiménez-Moleón J.J., Olea N., González-Calvin J.L. Sonographic quantification of a hepato-renal index for the assessment of hepatic steatosis in comparison with 3T proton magnetic resonance spectroscopy. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(1):88-94. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283650650.

23. Hsiao C.C., Teng P.H., Wu Y.J., Shen Y.W., Mar G.Y., Wu F.Z. Severe, but not mild to moderate, non-alcoholic fatty liver disease associated with increased risk of subclinical coronary atherosclerosis. BMC Cardiovasc Disord. 2021;19;21(1):244. doi: 10.1186/s12872-021-02060-z.

24. Hsu P.F., Wang Y.W., Lin C.C., Wang Y.J., Ding Y.Z., Liou T.L., Huang S.S., Lu T.M., Chan W.L., Lin S.J., Leu H.B. The association of the steatosis severity in fatty liver disease with coronary plaque pattern in general population. Liver Int. 2021;41(1):81-90. doi: 10.1111/liv.14637.

Для цитирования: *Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Генкель В.В. Взаимосвязь гепаторенального индекса и эхогенности каротидных атеросклеротических бляшек по данным GSM-анализа у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 150-158. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-150-158*

To cite: *Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Genkel V.V. Relationship between hepatorenal index and echogenicity of carotid atherosclerotic plaques according to GSM-analysis in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 150-158. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-150-158*

УДК 616.127-037:616.24-006.6-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-159-169

ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКОГО: ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ

К.В. Протасов[1], О.А. Барахтенко[2], Е.В. Батунова[1]

[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, микрорайон Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049; [2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер», ул. Фрунзе, 32, Иркутск, Российская Федерация, 664035

Основные положения

• Острое периоперационное повреждение миокарда развивается у 38,5% пациентов с немелкоклеточным раком легкого и ассоциировано с индексом риска больших кардиальных событий ThRCRI, уровнем гемоглобина до и частотой сердечных сокращений после вмешательства.

Цель	Определить частоту выявления и предикторы развития острого повреждения миокарда при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).
Материалы и методы	В исследование включены 104 мужчины в возрасте 63,0 [58–67] лет, перенесшие резекцию легкого по поводу НМРЛ. Определяли уровни сердечного тропонина I (cTnI) крови до, через 24 и 48 ч после операции. Повреждение миокарда после внесердечной операции (ПМВО) диагностировали при повышении послеоперационного cTnI > 99-го процентиля верхнего референсного предела. Два пациента с повышением cTnI неишемического генеза исключены из анализа. В группах с ПМВО и без него сравнивали клинические показатели и посредством однофакторной регрессии оценивали их взаимосвязь с развитием ПМВО. Для выявления независимых предикторов ПМВО проводили многофакторный логистический регрессионный анализ. Строили ROC-кривые и определяли пороговые значения количественных переменных, ассоциированных с изучаемым исходом.
Результаты	ПМВО диагностировано у 40 (38,5%) пациентов. У 36 из них повышение cTnI было бессимптомным. Среди пациентов с ПМВО, в отличие от группы без ПМВО, были выше доля пневмонэктомий, частота сердечных сокращений (ЧСС) после операции и индекс риска кардиальных событий ThRCRI, ниже уровень гемоглобина перед операцией. Посредством множественной логистической регрессии выявлена совокупность факторов, обеспечивающая наибольшую точность прогноза ПМВО: индекс ThRCRI ≥ 1 (скорректированное отношение шансов (ОШ) 5,85, 95% доверительный интервал [1,41–24,28]), гемоглобин перед операцией (ОШ 0,68 [0,5–0,91] на каждые 10 г/л), ЧСС после операции (ОШ 1,99 [1,26–3,13] на каждые 10 мин$^{-1}$). Установлены пороговые уровни гемоглобина перед операцией (135 г/л), ниже которого ОШ развития ПМВО составило 2,54 [1,12–5,75], и послеоперационной ЧСС (88 мин$^{-1}$), выше которого ОШ развития ПМВО составило 2,64 [1,16–5,99].
Заключение	Частота острого повреждения миокарда при хирургическом лечении НМРЛ составила 38,5%. В 90% случаев отмечено бессимптомное течение ПМВО. Создана математическая модель и установлены независимые предикторы ПМВО: индекс ThRCRI ≥ 1, уровень гемоглобина до операции и ЧСС после вмешательства. При пороговом значении гемоглобина < 135 г/л и ЧСС > 88 мин$^{-1}$ риск ПМВО значимо увеличивался.

Ключевые слова Повреждение миокарда после внесердечных операций • Рак легкого • Пневмонэктомия • Гемоглобин • Частота сердечных сокращений • Индекс ThRCRI

Поступила в редакцию: *10.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *05.10.2024;* ***принята к печати:*** *15.11.2024*

Для корреспонденции: *Константин Викторович Протасов, k.v.protasov@gmail.com; адрес: микрорайон Юбилейный, 100, Иркутск, Российская Федерация, 664049*

Corresponding author: *Konstantin V. Protasov, k.v.protasov@gmail.com; address: 100, Yubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049*

ACUTE MYOCARDIAL INJURY AFTER SURGICAL LUNG RESECTION: INCIDENCE, CLINICAL FEATURES, PREDICTORS

K.V. Protasov[1], O.A. Barakhtenko[2], E.V. Batunova[1]

[1] Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the 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, 100, Yubilejnyj microdistrict, Irkutsk, Russian Federation, 664049; [2] State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Oncology Center", 32, Frunze St., Irkutsk, Russian Federation, 664035

Highlights

• Acute perioperative myocardial injury develops in 38.5% of patients with non – small cell lung cancer and is associated with the ThRCRI major cardiac events risk index, preoperative hemoglobin level and postoperative heart rate.

Aim	To determine the incidence and predictors of acute myocardial injury after surgical treatment of patients with non – small cell lung cancer (NSCLC).
Methods	The study included 104 men aged 63.0 [58–67] years who underwent lung resection for NSCLC. Blood levels of cardiac troponin I (cTnI) were determined before and 24 and 48 hours after surgery. Myocardial injury after noncardiac surgery (MINS) was diagnosed when postoperative cTnI increased > 99th percentile of the upper reference limit. Two patients with elevated cTnI of non-ischemic origin were excluded from the analysis. In groups with and without MINS, clinical parameters were compared and their relationships with the MINS development were assessed using univariate regression. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent MINS predictors. ROC curves were constructed and threshold values of quantitative variables associated with the study outcome were determined.
Results	MINS was diagnosed in 40 patients (38.5%). In 36 of them, the cTnI increase was asymptomatic. Among patients with MINS, in contrast to the group without MINS, the share of pneumonectomy, heart rate (HR) after surgery and the cardiac events risk index ThRCRI were higher, as well as hemoglobin level before surgery was lower. Using multiple logistic regression, a combination of factors that provides the greatest accuracy in predicting MINS was identified: ThRCRI index ≥ 1 (adjusted odds ratio (OR) 5.85, 95% confidence interval [1.41–24.28]), hemoglobin before surgery (OR 0.68 [0.5–0.91] for every 10 g/L), HR after surgery (OR 1.99 [1.26–3.13] for every 10 min^{-1}). Threshold levels were established for hemoglobin before surgery (135 g/L), below which the OR for MINS was 2.54 [1.12–5.75], and postoperative HR (88 min^{-1}), above which the OR for MINS was 2.64 [1.16–5.99].
Conclusion	The incidence of acute myocardial injury after NSCLC surgery is 38.5%. In 90% of cases the MINS was asymptomatic. A mathematical model was created and following independent predictors of MINS were established: ThRCRI index ≥ 1, hemoglobin level before and heart rate after the surgery. At a threshold hemoglobin value < 135 g/L and HR>88 min^{-1}, the risk of MINS increases significantly.

Keywords	Myocardial injury after non-cardiac surgery • Lung cancer • Pneumonectomy • Hemoglobin • Heart rate • ThRCRI index

Received: *10.09.2024;* ***received in revised form:*** *05.10.2024;* ***accepted:*** *15.11.2024*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	ПМВО	– повреждение миокарда после внесердечных операций
ДИ	– доверительный интервал		
ЗНО	– злокачественное новообразование	сТн	– сердечный тропонин
ИМ	– инфаркт миокарда	ЧСС	– частота сердечных сокращений
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого	ЭКГ	– электрокардиография
ОШ	– отношение шансов		

Введение

Ежегодно в мире выполняется более 300 млн больших внесердечных операций, и их количество продолжает расти [1]. У каждого седьмого пациен-

та в течение месяца и у каждого пятого в течение года после вмешательства развиваются неблагоприятные сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, острое повреждение миокарда, ишемический инсульт, острая сердечная недостаточность, гемодинамически значимые аритмии, венозные тромбоэмболии [2, 3]. Только в странах Европы ежегодно регистрируется 660 тыс. периоперационных кардиоваскулярных осложнений [4]. Значимость проблемы также обусловлена увеличением доли пациентов пожилого возраста и с высоким сердечно-сосудистым риском, вызванным коморбидностью с болезнями системы кровообращения, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, трудностями в организации специализированной кардиологической помощи в условиях общехирургического стационара, сложностями диагностики в силу атипичной клиники, ограниченностью доказанных методов профилактики и лечения. Именно поэтому тема оценки риска, ранней диагностики и лечения кардиоваскулярных осложнений внесердечной хирургии в настоящее время находится в фокусе внимания исследователей и клиницистов [4, 5].

Обнаружение феномена периоперационного бессимптомного повышения биомаркеров повреждения миокарда, прежде всего сердечного тропонина (сТн), привело к смещению предмета исследований последних лет от послеоперационного инфаркта миокарда (ИМ) к синдрому острого повреждения миокарда после внесердечных операций (ПМВО) [6]. В 2022 г. экспертами Европейского общества кардиологов данное состояние обозначено как периоперационный ИМ/повреждение [4]. Его главной причиной является ишемия миокарда, основным критерием – любое острое послеоперационное повышение сТн [6]. Последнее помимо ишемического повреждения миокарда может быть обусловлено острой сердечной недостаточностью, тахиаритмией, синдромом Такоцубо, а также несердечными причинами, такими как сепсис, ишемический инсульт, тромбоэмболия легочной артерии [4]. Установлена высокая частота обнаружения синдрома (от 5 до 50%), в десятки раз превышающая частоту развития послеоперационного ИМ (около 1%) [3, 7–9]. Выявлена тесная взаимосвязь ПМВО и послеоперационной летальности, риск развития которой увеличивается у таких пациентов в 4–8 раз [10]. Стало очевидным, что ПМВО может явиться информативным предиктором послеоперационного прогноза хирургических пациентов [11]. Это послужило основанием для включения в современные клинические рекомендации серийного определения сТн до и после вмешательства у пациентов высокого риска [4]. Вместе с тем этиопатогенез ПМВО, особенно бессимптомного, и возможности его прогнозирования на сегодняшний день мало изучены.

Злокачественные новообразования (ЗНО) более чем в два раза увеличивают риск периоперационных сердечно-сосудистых осложнений [12]. Это связано с большим объемом хирургического вмешательства, «хрупкостью» онкологических пациентов вследствие преимущественно пожилого возраста, раковой кахексии, системного воспаления и анемии, с повышенным риском тромбогеморрагических осложнений и влиянием химиолучевой терапии. Частота развития и прогностическая роль ПМВО в онкохирургии изучена в единичных работах [13]. Возможности оценки риска и предикторы развития ПМВО у онкологических пациентов не установлены.

Цель данной работы: определить частоту выявления и предикторы развития острого повреждения миокарда при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материалы и методы

В одноцентровое наблюдательное проспективное исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению НМРЛ в период с января 2018 г. по август 2020 г. Критерии включения: мужской пол, возраст старше 18 лет, верифицированный НМРЛ, планируемое оперативное вмешательство в объеме торакотомии. Критерии невключения: нестабильная стенокардия или острый ИМ на момент включения в исследование и в предшествующие шесть месяцев, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса или острая декомпенсация сердечной недостаточности, отказ пациента от подписания добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Получено информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Всего в исследование включено 104 пациента с НМРЛ. Медиана возраста составила 63,0 [58–67] года. Пневмонэктомия выполнена 70 (67,3%) больным, лобэктомия – 27 (26,0%), атипичная резекция легкого – 7 (6,7%). Адъювантную химиотерапию в послеоперационном периоде (паклитаксел, препараты платины, этопозид, пеметрексед) получали 43 (41,3%) пациента.

У всех больных определяли уровни сТнI в сыворотке крови трижды – за час до операции, через 24 и 48 ч после нее – иммуноферментным методом (Multiskan EX, Thermo Labsystems OY, Финляндия).

Учитывали антропометрические данные, возраст, коморбидную патологию: перенесенные ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляцию предсердий, артериальную гипер-

тензию, хроническую обструктивную болезнь легких, сахарный диабет. Перед операцией определяли следующие показатели крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарный состав с расчетом нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, уровни гемоглобина, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по CKD – EPI.

Всем пациентам проводили электрокардиографию (ЭКГ) покоя при поступлении, мониторинг ЭКГ во время и в первые двое суток после операции, далее – по показаниям. ИМ или острую ишемию миокарда диагностировали по критериям Четвертого универсального определения ИМ. Выполняли допплерэхокардиографию. Фиксировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) до и после операции в течение первого часа после перевода на самостоятельное дыхание.

Принимали во внимание тип и объем хирургического вмешательства, продолжительность операции, объем кровопотери, эпизоды интраоперационной гипотензии. С этой целью во время операции каждые 5 мин измеряли АД. Учитывали минимальное систолическое и диастолическое АД за время операции. Рассчитывали индексы периоперационного риска по шкалам RCRI (Revised Cardiac Risk Index), ACS NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) и ThRCRI (Thoracic Revised Cardiac Risk Index) [14–16].

Критерием диагностики ПМВО считали уровень сТнI ≥ 0,023 мкг/л (99-го процентиля верхнего референсного предела для используемого в данной лаборатории реактива) через 24 и/или 48 ч после операции с характерной для острого ишемического повреждения динамикой сТн (подъем/падение > 20%) и после исключения неишемических причин его подъема, таких как легочная эмболия, сепсис, почечное повреждение [7]. ИМ диагностировали по критериям Четвертого универсального определения инфаркта миокарда [17]. В группах с ПМВО и без него рассчитывали и сравнивали средние значения или доли (в %) вышеуказанных клинических, инструментальных и лабораторных показателей. Средние значения, учитывая непараметрический характер распределения, представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Различия средних оценивали по U-тесту Манна – Уитни, относительных показателей – по χ^2 и точному критерию Фишера. Прогностическую значимость каждого из показателей оценивали путем построения однофакторной логистической регрессионной модели. Зависимым признаком было наличие ПМВО. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) развития ПМВО при наличии исследуемого признака. Для выявления совокупности независимых предикторов ПМВО проводили многофакторный пошаговый логистический регрессионный анализ. В качестве ковариат в уравнение регрессии включали признаки, ассоциированные с ПМВО по результатам однофакторной регрессии с уровнем значимости $p < 0,05$ (многофакторная модель 1). Вводили поправку на возраст, индекс массы тела, стадию заболевания (скорректированная многофакторная модель 2). Оценивали чувствительность и специфичность полученной многофакторной модели. Для оценки ее прогностической эффективности, а также для определения оптимального значения порога классификации (точки отсечения) выявленных предикторов, имеющих вид количественных (непрерывных) переменных, строили ROC-кривые (Receiver Operator Characteristic) и рассчитывали площади под кривой (AUC – area under curve). За критерий точки отсечения принимали достижение максимальной суммарной чувствительности и специфичности. Рассчитывали ОШ [95% ДИ] развития ПМВО при значении предиктора больше или меньше точки отсечения. Использовали пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., США).

Результаты

Медиана сТнI до операции составила 0,01 (0,01; 0,02) мкг/л. Через 24 ч после операции медиана сТнI статистически значимо возросла до 0,02 (0,01; 0,03) мкг/л ($p < 0,001$) и оставалась на том же уровне через 48 ч после операции. У 40 пациентов послеоперационный уровень и динамика сТнI соответствовали критериям ПМВО (38,5%). У одного пациента повышение сТнI было вызвано сепсисом, еще у одного – легочной эмболией, что явилось основанием для их исключения из последующего анализа. Таким образом, в группу ПМВО включены 40 пациентов, в группу без ПМВО (контроля) – 62 пациента.

Среди пациентов с ПМВО у четверых (10,0%) выявлен ИМ, один – с подъемом (фатальный) и три без подъема сегмента ST. Все пациенты с установленным ИМ получали консервативную терапию. Реперфузионное лечение не проводилось. У 36 из 40 пациентов (90,0%) периоперационный подъем сТнI не сопровождался клиническими и ЭКГ-признаками ишемии миокарда. В группе пациентов без ПМВО (n = 62) признаки острой ишемии миокарда в виде депрессии сегмента ST и/или отрицательного зубца Т на ЭКГ отмечены у 8 (12,9%) человек. Суммарно в изученной выборке пациентов, перенесших торакотомию, частота развития послеоперационного ИМ составила 3,8%, острой ишемии миокарда по ЭКГ – 7,7%. Среди лиц, подвергнутых пневмонэктомии, ПМВО диагностирована в 32 (47,1%) случаях, при меньшем объеме вмешательства – в 8 (23,5%; $p = 0,02$) случаях.

В исследуемых группах мы сопоставили клинико-анамнестические показатели, а также методом однофакторной логистической регрессии рассчитали ОШ развития синдрома ПМВО (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп и результаты однофакторного регрессионного анализа
Table 1. Clinical characteristics of the study groups and results of univariate regression analysis

Показатель / Parameter	ПМВО / MINS group, n = 40	Без ПМВО / Group without MINS, n = 62	ОШ [95% ДИ]* / OR [95% CI]*	p[&]
Возраст, годы / Age, years	62,0 (59; 67)	64,0 (58; 67)	0,98 [0,91–1,06]	0,63
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	24,3 (21,7; 28,6)	25,1 (23,4; 29,4)	0,95 [0,87–1,03]	0,2
Пневмонэктомия / Pneumonectomy	32 (80,0)	36 (58,6)[δ]	2,89 [1,14–7,28]	0,025
Стадия НМРЛ / NSCLC stage I II III IV	 2 (5,0) 15 (37,5) 20 (50,0) 3 (7,5)	 2 (3,2) 19 (30,7) 39 (62,9) 2 (3,2)	 1 0,79 [0,1–6,28] 0,72 [0,26–1,98] 1,5 [0,11–21,3]	 – 0,82 0,72 0,77
Артериальная гипертензия / Hypertension	10 (25,0)	12 (19,4)	1,39 [0,54–3,6]	0,5
ХОБЛ / COPD	21 (52,5)	35 (56,5)	0,85 [0,38–1,89]	0,7
ИМ в анамнезе / Prior MI	8 (20,0)	6 (9,7)	2,33 [0,74–7,33]	0,15
Инсульт/ТИА в анамнезе / Prior stroke/TIA	2 (5,0)	3 (4,8)	1,04 [0,17–6,49]	0,97
Сахарный диабет / Diabetes	7 (17,5)	6 (9,7)	1,98 [0,61–6,39]	0,25
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	2 (5,0)	1 (1,6)	3,21 [0,28–36,63]	0,35
САД, мм рт. ст. / SBP, mmHg до операции / before surgery после операции / after surgery	 130 (120; 139) 120 (117; 130)	 130 (120; 130) 120 (110; 130)	 0,99 [0,96–1,02] 1,01 [0,97–1,04]	 0,61 0,71
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mmHg до операции / before surgery после операции / after surgery	 80 (74; 80) 70 (63; 80)	 80,0 (70; 80) 70,0 (60; 80)	 1,02 [0,97–1,06] 1,01 [0,97–1,06]	 0,45 0,51
ЧСС, мин$^{-1}$ / Heart rate, min^{-1} до операции / before surgery после операции / after surgery	 80 (75; 89) 90 (80; 97)	 80,0 (70; 90) 80,0 (78; 90)[§]	 1,02 [0,99–1,05] 1,05 [1,01–1,1]	 0,28 0,014
ИММЛЖ, г/м^{2,7} / LVMI, g/m$^{2.7}$	47 (41,0; 50,8)	46 (39; 52)	1,02 [0,99–1,06]	0,24
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	68,5 (61; 74)	69 (64; 77)	0,96 [0,92–1,01]	0,15
рСКФ, мл/мин/1,73 м² / eGFR, mL/min/1.73 m²	89 (83; 97)	90 (79; 96)	1,0 [0,97–1,03]	0,92
Гемоглобин до операции, г/л / Hemoglobin before surgery, g/L	133 (122; 144)	141 (130; 152)§	0,96 [0,93–0,99]	0,03
Эритроциты, ×10^{12}/л / RBC, ×10^{12}/L	4,6 (4,1; 5,0)	4,8 (4,5; 5,4)	0,53 [0,26–1,07]	0,08
Лейкоциты, ×10^{9}/л / WBC ×10^{9}/L	8,9 (7,4; 10,5)	8,4 (6,6; 11,6)	0,99 [0,88–1,12]	0,9
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение / Neutrophil-to-lymphocyte ratio	2,7 (1,8; 3,2)	2,3 (1,5; 3,0)	0,98 [0,85–1,13]	0,98
Индекс RCRI / RCRI index 0–1 балл / 0–1 points 2 балла / 2 points 3–4 балла / 3–4 points	 5 (12,5) 24 (60,0) 11 (27,5)	 7 (11,3) 46 (74,2) 9 (14,5)	 1 0,73 [0,21–2,55] 1,37 [0,68–2,75]	 – 0,62 0,38
Индекс ThRCRI / ThRCRI index Класс A (0 баллов) / Class A (0 points) Класс B (1–1,5 балла) / Class B (1–1.5 points) Класс C–D (> 1,5 баллов) / Class C–D (> 1.5 points) Классы B, C, D (≥ 1 балла) / Class B, C, D (≥ 1 points)	 3 (7,5) 33 (82,5) 4 (10,0) 37 (92,5)	 22 (35,5) [δ] 35 (56,5) [δ] 5 (8,0) 40 (64,5) [δ]	 1 6,7 [1,83–24,5] 6,29 [1,24–31,96] 6,78 [1,87–24,5]	 – 0,004 0,027 0,004
Индекс ACS NSQIP / ACS NSQIP index, % кардиальный риск / cardiac risk общий риск / total risk	 2,9 (2,1;4,9) 25,1 (24;26,3)	 3,2 (2,8;4,5) 24,8 (22,8;26,1)	 1,07 [0,96–1,19] 1,03 [0,98–1,09]	 0,24 0,28
Продолжительность операции, мин / Surgery duration, min	135 (115;165)	132 (120;180)	1,0 [0,99–1,01]	0,57
Интраоперационная кровопотеря, мл / Intraoperative blood loss, mL	300 (200;500)	300 (200;450)	1,0 [0,99–1,002]	0,5
Минимальное САД во время операции, мм рт. ст. / Lowest SBP during surgery, mmHg	98 (90;100)	98 (90;105)	0,98 [0,94–1,03]	0,5
Минимальное ДАД во время операции, мм рт. ст. / Lowest DBP during surgery, mmHg	60 (55;65)	60 (59;65)	0,97 [0,93–1,03]	0,35

Примечание: *данные представлены в виде медианы (интерквартильного размаха) или абсолютного количества n и доли в (%); * ОШ и 95% ДИ развития события при изменении предиктора на единицу; [&] уровень значимости p по критерию Вальда; [δ] p < 0,05 для межгрупповых различий относительных показателей; [§] p < 0,05 для межгрупповых различий средних значений; ДАД – диастолическое артериальное давление; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОШ – отношение шансов; ПМВО – повреждение миокарда после внесердечных операций; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; САД – систолическое артериальное давление; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧСС – частота сердечных сокращений.*

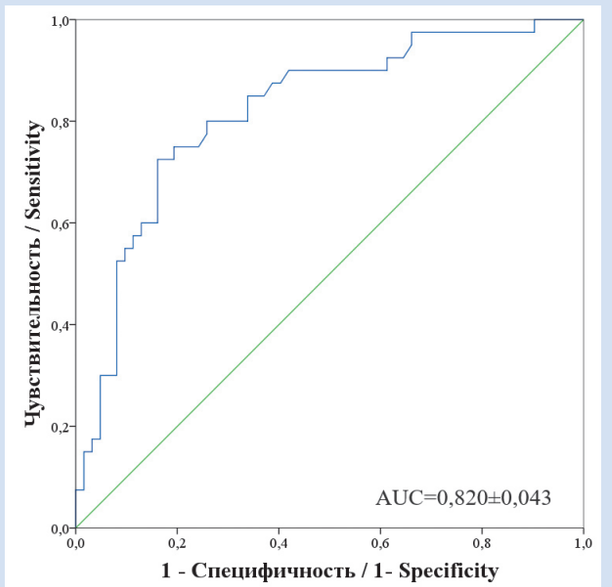
Note: *data are presented as a median (interquartile range) or absolute quantity n and share of the total (%); * – OR and 95% CI of an event per the unit of change of the predictor; [&] – p significance level according to Wald's test; [δ] – p < 0.05 for intergroup differences of relative values; [§] – p < 0.05 for intergroup differences of quantitative values; CI – confidence interval; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; DBP – diastolic blood pressure; eGFR – estimated glomerular filtration rate; LVMI – left ventricular myocardial mass index; MI – myocardial infarction; MINS – myocardial injury after non-cardiac surgery; NSCLC – non-small cell lung cancer; OR – odds ratio; RBC – red blood cells; SBP – systolic blood pressure; TIA – transient ischemic attack; WBC – white blood cells.*

В группе ПМВО, по сравнению с группой без повышения cTnI, чаще проводилась пневмонэктомия, были выше ЧСС после операции и индекс ThRCRI, ниже предоперационный уровень гемоглобина. Группы не различались по возрасту, индексу массы тела, стадии заболевания и частоте коморбидных заболеваний. Переменные, ассоциированные с ПМВО по результатам однофакторной регрессии (всего 4 ковариаты), были пошаговым способом включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. По результатам анализа получена совокупность трех независимых предикторов, обеспечивающая наибольшую точность оценки вероятности развития ПМВО у больных раком легкого (модель 1). Чувствительность модели составила 67,5%, специфичность – 83,9%, правильность оценки вероятности всех исходов – 77,5%. После введения поправки на возраст, стадию заболевания, индекс массы тела все три предиктора не утратили прогностической значимости (табл. 2).

Для оценки информативности полученной модели прогноза ПМВО и для определения порогового значения логистической регрессионной функции построены ROC-кривая и рассчитана AUC (*рисунок*).

Площадь под ROC-кривой составила 0,820 ± 0,043 с 95% ДИ 0,735–0,905 ($p < 0,001$), что соответствует высокой информативности классификатора. Пороговое значение функции P(1) в точке отсечения составило 0,414. Корректировка порога классификации прогностической модели по результатам анализа ROC-кривой с 0,5 до 0,414 позволила увеличить чувствительность с 67,5 до 75,0%.

С помощью ROC-анализа определены отрезные значения установленных количественных предикторов ПМВО. Точкой отсечения для гемоглобина крови перед операцией явилось значение 135 г/л при среднем качестве классификатора (AUC = 0,683), для ЧСС после операции – 88 мин$^{-1}$ при хорошем качестве классификатора (AUC = 0,725).



ROC-кривая прогностической модели ПМВО
ROC-curve for MINS prognostic model

Таблица 2. Предикторы ПМВО по результатам пошагового логистического регрессионного анализа
Table 2. MINS predictors based on the results of stepwise logistic regression analysis

№	Предиктор / Predictor	Модель 1 / Model 1				Модель 2 / Model 2			
		B (S.E.)	Критерий Вальда / Wald criterion	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]	p	B (S.E.)	Критерий Вальда / Wald criterion	ОШ [95% ДИ] / OR [95% CI]	p
1	Индекс ThRCRI ≥ 1 / ThRCRI index ≥ 1	1,754 (0,7)	6,285	5,78 [1,47–22,76]	0,012	1,766 (0,0,727)	5,91	5,85 [1,41–24,28]	0,015
2	Гемоглобин до операции, г/л / Hemoglobin before surgery, g/L	–0,501 (0,012)	18,1	0,61 [0,48–0,0,76]*	<0,001	–0,392 (0,151)	6,706	0,68 [0,5–0,91]*	0,01
3	ЧСС после операции, мин$^{-1}$ / Heart rate after surgery, min^{-1}	0,561 (0,178)	9,88	1,75 [1,24–1,2,49]&	0,002	0,687 (0,231)	8,847	1,99 [1,26–3,13]&	0,003
4	Возраст, лет / Age, years	–	–	–	–	–0,024 (0,034)	0,489	0,98 [0,91–1,04]	0,484
5	Стадия НМРЛ / NSCLC stage	–	–	–	–	–0,092 (0,364)	0,065	0,91 [0,45–1,86]	0,8
6	Индекс массы тела, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2	–	–	–	–	–0,033 (0,056)	0,352	0,97 [0,87–1,08]	0,55

Примечание: *модель 1: коэффициент детерминации Nagelkerke R^2 = 0,40, значение –2 Log likelihood = 105,5, критерий согласия Хосмера – Лемешова 11,49 (p = 0,18); модель 2: коэффициент детерминации Nagelkerke R^2 = 0,41, значение –2 Log likelihood = 104,4, критерий согласия Хосмера – Лемешова = 16,71 (p < 0,05); * на каждые 10 г/л; & на каждые 10 мин$^{-1}$; ДИ – доверительный интервал; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ОШ – отношение шансов развития события при изменении предиктора на единицу; ЧСС – частота сердечных сокращений; S.E. – стандартная ошибка коэффициента B; B – коэффициент регрессии; p – уровень значимости по критерию Вальда.*

Note: *Model 1: the Nagelkerke coefficient of determination R^2 = 0.40, the value of –2 Log likelihood = 105.5, the Hosmer – Lemeshow goodness test = 11.49 (p = 0.18); Model 2: the Nagelkerke coefficient of determination R^2 = 0.41, the value of –2 Log likelihood = 104.4, the Hosmer – Lemeshow goodness test = 16.71 (p < 0.05); * – for every 10 g/L; & – for every 10 min^{-1}; B – regression coefficient; CI – confidence interval; NSCLC – non-small cell lung cancer; OR – odds ratio of an event per the unit of change of the predictor; p – significance level according to Wald's test; S.E. – standard error of coefficient B.*

ОШ развития ПМВО при уровне гемоглобина <135 г/л составило 2,54 при 95% ДИ 1,12–5,75 (p = 0,025), при ЧСС после операции > 88 мин$^{-1}$ – 2,64 при 95% ДИ 1,16–5,99 (p = 0,02).

Обсуждение

Анализ результатов исследования позволил выявить ряд клинических особенностей ПМВО у онкологических пациентов после торакальных хирургических вмешательств. Частота развития ПМВО в изученной выборке составила 38,5%, что в почти два раза превышает данные крупных наблюдательных исследований, согласно которым средняя частота ПМВО варьирует в пределах 16–21% [6, 10, 18]. Выявленное несоответствие, вероятно, объясняется различиями в видах и объеме операции, клиническим статусом пациентов. Распространенность ПМВО в торакальной хирургии изучена в единичных работах. Согласно одной из них, ПМВО по критерию сТн > 0,04 мкг/л обнаруживалось у 27,3% из 177 пациентов, подвергнутых торакотомии. Однако только 105 (59,3%) из них были с ЗНО, а пневмонэктомия проведена 7 пациентам [19]. После пневмонэктомии повышение сТн наблюдалось значительно чаще – у 45% больных [20]. В изученной нами когорте доля пневмонэктомий была высокой (67,3%), риск ПМВО при таком вмешательстве возрастал в 2,9 раза, а его частота достигла 47,1%. Кроме того, пациенты с НМРЛ отличались высоким сердечно-сосудистым риском (у 90 из 102 пациентов индекс RCRI был ≥ 2 баллов), что могло повлиять на частоту повреждения миокарда. Наиболее близкими к полученным нами явились данные R.B. Uchoa и соавт. (2020) о развитии ПМВО после торакотомии у 49% пациентов (74 из 151), большинство из которых (76%) имели ЗНО [9]. Таким образом, хирургическое лечение рака легкого сопряжено с очень высоким риском развития ПМВО.

Результаты работы показали, что в подавляющем большинстве случаев (90%) повреждение миокарда было бессимптомным и не соответствовало критериям острого ИМ. Это является характерной клинической особенностью ПМВО: по данным разных авторов, частота ишемических симптомов (типичная загрудинная боль и изменения на ЭКГ) при ПМВО не превышала 15–18% [6, 18]. В то же время послеоперационный ИМ у пациентов с НМРЛ (3,8%) развивался сравнительно часто, что подтверждает значение торакальной онкохирургии как значимого предиктора послеоперационных сердечно-сосудистых событий. По результатам анализа большого массива данных (9,5 млн крупных операций), частота ИМ в торакальной хирургии составила 1,5% и была выше, чем в целом у хирургических больных (0,88%) [8]. При выполнении пневмонэктомии пациентам с ЗНО частота ИМ достигала 2,8–9,8% [21, 22].

В работе установлены независимые клинические предикторы развития повреждения миокарда после резекции легких у больных НМРЛ. Ими оказались величина риска по шкале ThRCRI, предоперационный уровень гемоглобина и ЧСС после операции. В крупных обсервационных исследованиях последних лет выявлен широкий спектр факторов риска ПМВО, который в значительной степени варьирует, но в целом соответствует перечню известных предикторов кардиальных осложнений внесердечных операций. По предполагаемому механизму воздействия их можно разделить на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска и коморбидные заболевания, факторы, связанные с функциональным статусом пациента, с хирургическим вмешательством и анестезиологическим пособием, циркулирующие биомаркеры кардиоваскулярного риска [7]. Мы впервые выявили ассоциацию индекса ThRCRI с развитием ПМВО у пациентов с НМРЛ. Шкала ThRCRI разработана на основе индекса RCRI в когорте больных НМРЛ и валидирована у пациентов с раком легкого для оценки риска кардиальных осложнений и смертности после резекции легких [16]. Важно отметить, что широко используемые в общехирургической практике шкалы риска RCRI и ACS NSQIP, в отличие от ThRCRI, не были связаны с изучаемым исходом. Данный факт можно объяснить наличием в числе критериев ThRCRI пневмонэктомии, существенно увеличивающей риск ПМВО, как показал однофакторный регрессионный анализ. Вызванные пневмонэктомией острая перегрузка и дилатация правого желудочка из-за увеличения легочного сосудистого сопротивления и легочной гипертензии приводят к острому повреждению миокарда и повышению уровня сТн [19]. В многофакторном анализе пневмонэктомия утратила самостоятельное предсказательное значение в отличие от индекса ThRCRI. При его расчете учитывается также наличие у пациента ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней и почечной дисфункции. Таким образом, наибольшее влияние на риск развития ПМВО оказывает объем вмешательства в совокупности с коморбидной патологией. Полученный результат определяет целесообразность периоперационного скрининга сТн у больных НМРЛ при величине индекса ThRCRI ≥ 1 балла.

По нашим данным уровень гемоглобина перед операцией менее 135 г/л в 2,5 раза увеличивал риск острого повреждения миокарда, а скорректированное ОШ развития ПМВО снижалось на 32% на каждые 10 г/л прироста гемоглобина, что подтверждают ранее опубликованные работы. Ретроспективный анализ исходов внесердечных операций у 4 480 пациентов (из них 32,6% с ЗНО) показал, что риск развития ПМВО по критерию сТн Т ≥ 0,03 нг/мл увеличивался на 39% на каждые 10 г/л сниже-

ния послеоперационного гемоглобина [23]. Предоперационная анемия также была значимо ассоциирована с ПМВО (ОШ 1,57 [1,47–1,68]) в одноцентровом ретроспективном исследовании когорты, состоявшей из 35 170 больных [24]. Патогенез повреждения миокарда при наличии анемии вполне очевиден: в условиях хирургического стресса и выраженной симпатоадреналовой активации возросшая потребность миокарда в кислороде не соответствует его доставке. При сочетании анемии с интраоперационной гипоксемией, артериальной гипотензией и кровопотерей риск ишемического повреждения миокарда значительно возрастает.

Хорошо известно, что тахикардия увеличивает потребность миокарда в кислороде и укорачивает длительность диастолической коронарной перфузии, что вызывает дисбаланс доставки и потребления кислорода и тем самым способствует ишемическому повреждению миокарда. По данным субанализа исследования VISION, включившего 15 109 хирургических пациентов, ПМВО было ассоциировано с интраоперационными эпизодами ЧСС более 100 мин$^{-1}$ (ОШ 1,27 [1,07–1,5]) [25]. Противоположный результат получен K. Ruetzler и соавт. (2019): в когорте 2 652 больных интраоперационная ЧСС более 90 мин$^{-1}$ не увеличивала риск развития композитной конечной точки, включавшей ПМВО (ОШ 0,99 [0,97–1,01]) [26]. Нами установлено, что риск ПМВО возрастал почти в два раза на каждые 10 мин$^{-1}$ прироста ЧСС и в 2,6 раза, если послеоперационная ЧСС превышала порог в 88 мин$^{-1}$.

Итак, можно предположить, что основным патогенетическим механизмом ПМВО после резекции легкого является несоответствие доставки и потребности миокарда в кислороде в сочетании с большим резецируемым объемом. Важно отметить, что снижение гемоглобина и тахикардия – модифицируемые факторы, а их коррекция может явиться методом профилактики ПМВО.

Данное исследование имеет потенциальные ограничения. Согласно определению, к ПМВО относят случаи повышения сТн в течение 30 дней после операции. Проведенный нами анализ был ограничен первыми тремя послеоперационными днями, когда ожидалось абсолютное большинство анализируемых исходов. Тем не менее истинная частота ПМВО могла быть выше. Для диагностики ПМВО использован невысокочувствительный сТнI. Это затрудняет выявление ПМВО при небольших колебаниях биомаркера. Такой метод допускается консенсусным документом Американской ассоциации сердца (2021) [7]. Европейские эксперты рекомендуют использовать высокочувствительный сТн [4]. Ограничением работы может явиться отсутствие анализа взаимосвязей ПМВО и медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и диабета в связи с неполным сбором анамнеза у части пациентов.

Заключение

Частота острого повреждения миокарда при хирургическом лечении рака легкого составила 38,5%. В 90% случаев отмечено бессимптомное течение ПМВО. Создана математическая модель и установлены независимые предикторы ПМВО: индекс риска кардиальных осложнений ThRCRI ≥ 1, уровень гемоглобина до операции и частота сердечных сокращений после вмешательства. При пороговом значении гемоглобина менее 135 г/л и частоты сердечных сокращений выше 88 мин$^{-1}$ риск ПМВО значимо увеличивался.

Конфликт интересов

К.В. Протасов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.А. Барахтенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Батунова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Протасов Константин Викторович, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Барахтенко Ольга Александровна, врач-терапевт торакального хирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8993-2503

Author Information Form

Protasov Konstantin V., PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the 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, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6516-3180

Barakhtenko Olga A., Physician at the Thoracic Surgical Department, State Budgetary Healthcare Institution “Irkutsk Oncology Center”, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8993-2503

Батунова Елена Владимировна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8665-4969

Batunova Elena V., Junior Researcher, Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the 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, Irkutsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8665-4969

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

BEV – contribution to the design of the study, 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. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators; Spence J., LeManach Y., Chan M.T.V.., Wang C.Y., Sigamani A., Xavier D., Pearse R., Alonso-Coello P., Garutti I., Srinathan S.K. et al. . Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ 2019;191:E830–E837. doi: 10.1503/cmaj.190221.

3. Sazgary L., Puelacher C., Lurati Buse G., Glarner N., Lampart A., Bolliger D., Steiner L., Gürke L., Wolff T., Mujagic E., Schaeren S., Lardinois D., Espinola J., Kindler C., Hammerer-Lercher A., Strebel I., Wildi K., Hidvegi R., Gueckel J., Hollenstein C., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Mueller C. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;10(5):550–558. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.

4. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., De Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L., Ibanez B., Lenarczyk R., Mansmann U.R., McGreavy P., Mueller C., Muneretto C., Niessner A., Potpara T.S., Ristić A., Sade L.E., Schirmer H., Schüpke S., Sillesen H., Skulstad H., Torracca L., Tutarel O., Van Der Meer P., Wojakowski W., Zacharowski K.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

5. Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И., Баутин А.Е., Безденежных А.В., Гарькина С.В., Гордеев М.Л., Затейщиков Д.А., Иртюга О.Б., Корок Е.В., Кулагина Т.Ю., Медведева Е.А., Мензоров М.В., Напалков Д.А., Павлова Т.В., Петрунько О.В., Протасов К.В., Сибагатуллина Ю.С., Черепанова Н.А., Чомахидзе П.Ш., Шутов А.М. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555. doi:10.15829/1560-4071-2023-5555.

6. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M., Villar J., Xavier D., Srinathan S. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anesthesiology. 2014;120(3):564–578. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.

7. Ruetzler K., Smilowitz N.R., Berger J.S., Devereaux P.J., Maron B.A., Newby L.K., de Jesus Perez V., Sessler D.I., Wijeysundera D.N. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American heart association. Circulation 2021;144:e287–e305. doi: 10.1161/CIR.0000000000001024.

8. Smilowitz N., Gupta N., Guo Y., Berger J., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2017;38(31):2409–2417. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313.

9. Uchoa R.B., Caramelli B. Troponin I as a mortality marker after lung resection surgery – a prospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):118. doi: 10.1186/s12871-020-01037-3.

10. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Puelacher C., Berger J.S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267–273. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254.

11. Vernooij L., van Klei W., Moons K., Takada T., van Waes J., Damen J. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2021;12(12):CD013139. doi: 10.1002/14651858.CD013139.pub2.

12. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.

13. Hou Y., Zhou Y., Hussain M., Budd G.T., Tang W.H.W., Abraham J., Xu B., Shah C., Moudgil R., Popovic Z., Watson C., Cho L., Chung M., Kanj M., Kapadia S., Griffin B., Svensson L., Collier P., Cheng F. Cardiac risk stratification in cancer patients: A longitudinal patient-patient network analysis. PLoS Med. 2021;18(8):e1003736. doi: 10.1371/journal.pmed.1003736.

14. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas

E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.

15. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., Cohen M.E. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. J Am Coll Surg. 2013;217(5):833–842. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.

16. Brunelli A., Ferguson M., Salati M., Vigneswaran W., Jimenez M., Varela G. Thoracic Revised Cardiac Risk Index Is Associated With Prognosis After Resection for Stage I Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2015;100(1):195–200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.103.

17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

18. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Sazgary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler C., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., du Fay de Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller C.; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221–1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.

19. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., de Miguel M., Ferreira-González I., de Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(2):426–432. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.014.

20. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. Clin Lab. 2011;57(11–12):925–932. PMID: 22239023.

21. Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С., Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение больных раком лёгкого с тяжёлыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012;7:18–26.

22. Большедворская О.А., Протасов К.В., Баторoев Ю.К., Улыбин П.С., Дворниченко В.В. Послеоперационные кардиальные ишемические осложнения у больных раком лёгкого. Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91–97. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15.

23. Turan A., Cohen B., Rivas E., Liu L., Pu X., Maheshwari K., Farag E., Onal O., Wang J., Ruetzler K., Devereaux P.J., Sessler D.I. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. Br J Anaesth. 2021;126(1):94–101. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.056.

24. Kwon J.H., Park J., Lee S.H., Lee J.H., Min J.J., Kim J., Oh A.R., Seo W., Hyeon C.W., Yang K., Choi J.H., Lee S.C., Kim K., Ahn J., Gwon H.C. Pre-operative anaemia and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective study. Eur J Anaesthesiol. 2021;38(6):582–590. doi: 10.1097/EJA.0000000000001421.

25. Abbott T.E.F., Pearse R.M., Archbold R.A., Ahmad T., Niebrzegowska E., Wragg A., Rodseth R.N., Devereaux P.J., Ackland G.L. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. Anesth Analg. 2018;126(6):1936–1945. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560.

26. Ruetzler K., Yilmaz H.O., Turan A., Zimmerman N.M., Mao G., Hung M.H., Kurz A., Sessler D.I. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. Eur J Anaesthesiol. 2019;36(2):105–113. doi: 10.1097/EJA.0000000000000925.

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. Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators; Spence J., LeManach Y., Chan M.T.V.., Wang C.Y., Sigamani A., Xavier D., Pearse R., Alonso-Coello P., Garutti I., Srinathan S.K. et al. . Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. CMAJ 2019;191:E830–E837. doi: 10.1503/cmaj.190221.

3. Sazgary L., Puelacher C., Lurati Buse G., Glarner N., Lampart A., Bolliger D., Steiner L., Gürke L., Wolff T., Mujagic E., Schaeren S., Lardinois D., Espinola J., Kindler C., Hammerer-Lercher A., Strebel I., Wildi K., Hidvegi R., Gueckel J., Hollenstein C., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Mueller C. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;10(5):550–558. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa008.

4. Halvorsen S., Mehilli J., Cassese S., Hall T.S., Abdelhamid M., Barbato E., De Hert S., de Laval I., Geisler T., Hinterbuchner L., Ibanez B., Lenarczyk R., Mansmann U.R., McGreavy P., Mueller C., Muneretto C., Niessner A., Potpara T.S., Ristić A., Sade L.E., Schirmer H., Schüpke S., Sillesen H., Skulstad H., Torracca L., Tutarel O., Van Der Meer P., Wojakowski W., Zacharowski K.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826–3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

5. Sumin A.N., Duplyakov D.V., Belyalov F.I., Bautin A.E., Bezdenezhnykh A.V., Garkina S.V., Gordeev M.L., Zateishchikov D.A., Irtyuga O.B., Korok E.V., Kulagina T.Yu., Medvedeva E.A., Menzorov M.V., Napalkov D.A., Pavlova T.V., Petrunko O.V., Protasov K.V., Sibagatullina Yu.S., Cherepanova N.A., Chomakhidze P.Sh, Shutov A.M. Assessment and modification of cardiovascular risk in non-cardiac surgery. Clinical guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(8):5555. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5555. (In Russian)

6. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M., Villar J., Xavier D., Srinathan S. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anesthesiology. 2014;120(3):564–578. doi: 10.1097/ALN.0000000000000113.

7. Ruetzler K., Smilowitz N.R., Berger J.S., Devereaux P.J., Maron B.A., Newby L.K., de Jesus Perez V., Sessler D.I., Wijeysundera D.N. Diagnosis and management of patients with myocardial injury after noncardiac surgery: a scientific statement from the American heart association. Circulation 2021;144:e287–e305. doi: 10.1161/CIR.0000000000001024.

8. Smilowitz N., Gupta N., Guo Y., Berger J., Bangalore S. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2017;38(31):2409–2417. doi: 10.1093/eurheartj/ehx313.

9. Uchoa R.B., Caramelli B. Troponin I as a mortality

marker after lung resection surgery – a prospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2020;20(1):118. doi: 10.1186/s12871-020-01037-3.

10. Smilowitz N.R., Redel-Traub G., Hausvater A., Armanious A., Nicholson J., Puelacher C., Berger J.S. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiol Rev. 2019;27(6):267–273. doi: 10.1097/CRD.0000000000000254.

11. Vernooij L., van Klei W., Moons K., Takada T., van Waes J., Damen J. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2021;12(12):CD013139. doi: 10.1002/14651858.CD013139.pub2.

12. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of Arterial Thromboembolism in Patients With Cancer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(8):926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047.

13. Hou Y., Zhou Y., Hussain M., Budd G.T., Tang W.H.W., Abraham J., Xu B., Shah C., Moudgil R., Popovic Z., Watson C., Cho L., Chung M., Kanj M., Kapadia S., Griffin B., Svensson L., Collier P., Cheng F. Cardiac risk stratification in cancer patients: A longitudinal patient-patient network analysis. PLoS Med. 2021;18(8):e1003736. doi: 10.1371/journal.pmed.1003736.

14. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M., Thomas E.J., Polanczyk C.A., Cook E.F., Sugarbaker D.J., Donaldson M.C., Poss R., Ho K.K., Ludwig L.E., Pedan A., Goldman L. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043–1049. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043.

15. Bilimoria K.Y., Liu Y., Paruch J.L., Zhou L., Kmiecik T.E., Ko C.Y., Cohen M.E. Development and Evaluation of the Universal ACS NSQIP Surgical Risk Calculator: A Decision Aide and Informed Consent Tool for Patients and Surgeons. J Am Coll Surg. 2013;217(5):833–842. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.07.385.

16. Brunelli A., Ferguson M., Salati M., Vigneswaran W., Jimenez M., Varela G. Thoracic Revised Cardiac Risk Index Is Associated With Prognosis After Resection for Stage I Lung Cancer. Ann Thorac Surg. 2015;100(1):195–200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.103.

17. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). J Am Coll Cardiol. 2018;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.

18. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Sazgary L., Marbot S., Lampart A., Espinola J., Kindler C., Hammerer A., Seeberger E., Strebel I., Wildi K., Twerenbold R., du Fay de Lavallaz J., Steiner L., Gurke L., Breidthardt T., Rentsch K., Buser A., Gualandro D.M., Osswald S., Mueller C.; BASEL-PMI Investigators. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. Circulation. 2018;137(12):1221–1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.

19. González-Tallada A., Borrell-Vega J., Coronado C., Morales P., de Miguel M., Ferreira-González I., de Nadal M. Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Predictive Factors, and Outcome in High-Risk Patients Undergoing Thoracic Surgery: An Observational Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(2):426–432. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.014.

20. Muley T., Kurz M., Männle C., Alekozai A., Winteroll S., Dienemann H., Schmidt W., Pfannschmidt J. Comparison of serum cardiac specific biomarker release after non-cardiac thoracic surgery. Clin Lab. 2011;57(11–12):925–932. PMID: 22239023.

21. Davydov M.I., Akchurin R.S., Gerasimov S.S., Brand Ya.B., Dolgov I.M. Surgical treatment of patients with lung cancer with severe concomitant cardiovascular diseases. Surgery. Journal them. N.I. Pirogov. 2012;7:18–26. (In Russian)

22. Bolshedvorskaya O.A., Protasov K.V., Batoroyev Y.K., Ulybin P.S., Dvornichenko V.V. Cardiac Ischemic Complications in Lung Cancer Patients: Acta Biomedica Scientifica. 2019;4(5):91–97. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.15. (In Russian)

23. Turan A., Cohen B., Rivas E., Liu L., Pu X., Maheshwari K., Farag E., Onal O., Wang J., Ruetzler K., Devereaux P.J., Sessler D.I. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. Br J Anaesth. 2021;126(1):94–101. doi: 10.1016/j.bja.2020.08.056.

24. Kwon J.H., Park J., Lee S.H., Lee J.H., Min J.J., Kim J., Oh A.R., Seo W., Hyeon C.W., Yang K., Choi J.H., Lee S.C., Kim K., Ahn J., Gwon H.C. Pre-operative anaemia and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective study. Eur J Anaesthesiol. 2021;38(6):582–590. doi: 10.1097/EJA.0000000000001421.

25. Abbott T.E.F., Pearse R.M., Archbold R.A., Ahmad T., Niebrzegowska E., Wragg A., Rodseth R.N., Devereaux P.J., Ackland G.L. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. Anesth Analg. 2018;126(6):1936–1945. doi: 10.1213/ANE.0000000000002560.

26. Ruetzler K., Yilmaz H.O., Turan A., Zimmerman N.M., Mao G., Hung M.H., Kurz A., Sessler D.I. Intra-operative tachycardia is not associated with a composite of myocardial injury and mortality after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. Eur J Anaesthesiol. 2019;36(2):105–113. doi: 10.1097/EJA.0000000000000925.

Для цитирования: *Протасов К.В., Барахтенко О.А., Батунова Е.В. Острое повреждение миокарда после хирургической резекции легкого: частота выявления, клинические особенности, предикторы развития. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 159-169. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-159-169*

To cite: *Protasov K.V., Barakhtenko O.A., Batunova E.V. Acute myocardial injury after surgical lung resection: incidence, clinical features, predictors. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 159-169. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-159-169*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-170-178

ONLINE

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНЫМ СОСУДИСТЫМ ИНДЕКСОМ И ЧАСТОТОЙ ВЫЯВЛЕНИЯ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

В.С. Кавешников, И.А. Трубачева

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

Основные положения

• В мужской популяции трудоспособного возраста существует независимая корреляция между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

• При наличии атеросклеротических бляшек более высокие значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса определялись в любом возрасте.

• Шансы выявления атеросклеротических бляшек максимально зависели от значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в относительно молодом и почти не зависели в старшем возрасте.

• Значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса ≥ 6,9 ассоциировано с 7-кратным повышением шансов выявления атеросклеротических бляшек у мужчин в возрасте 35–44 лет.

Цель	Изучить в возрастном аспекте взаимосвязь сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и частоты выявления каротидных атеросклеротических бляшек (АСБ) в общей популяции.
Материалы и методы	Обследовано 1 380 человек репрезентативной выборки 25–64 лет («ЭССЕ-РФ»), проведены кардиологический скрининг, объемная сфигмография, каротидная ультрасонография. Для анализа взаимосвязей использовали корреляционный, линейный и логистический регрессионный анализ.
Результаты	Шансы выявления АСБ зависели от CAVI у мужчин и женщин (отношение шансов 2,51 и 1,83; $p < 0,001$). После поправки на возраст, систолическое артериальное давление и индекс массы тела корреляция наблюдалась только у мужчин (отношение шансов 1,30; $p = 0,017$). Ассоциация была максимальной в возрасте 35–44 лет и не обнаружена у лиц старше 55 лет. Значения CAVI ≥ 6,9 ассоциированы с 7-кратным повышением шансов выявления АСБ у мужчин в возрасте 35–44 лет. Независимо от пола более высокие значения CAVI наблюдались при наличии АСБ (оба $p < 0,001$). После поправок ассоциация выявлена только у мужчин ($p = 0,007$). Зависимость CAVI от АСБ с возрастом значимо не менялась.
Заключение	Выявлена независимая корреляция между CAVI и каротидными АСБ в мужской неорганизованной популяции. При наличии АСБ более высокие значения CAVI были определены в любом возрасте. Шансы выявления АСБ в наибольшей степени зависели от CAVI в относительно молодом (35–44 лет) и почти не были связаны со старшим возрастом. Полученные данные свидетельствуют о возможном вкладе сосудистой жесткости в развитие раннего атеросклероза.

Ключевые слова	Эпидемиологическое исследование • Артериальная жесткость • Жесткость сосудов • Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс • Каротидный атеросклероз • Атеросклеротические бляшки • Корреляция

Поступила в редакцию: *04.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *11.08.2024;* ***принята к печати:*** *21.09.2024*

Для корреспонденции: *Владимир Сергеевич Кавешников, kaveshnikov29@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Vladimir S. Kaveshnikov, kaveshnikov29@yandex.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

AGE-RELATED FEATURES OF CORRELATION BETWEEN CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX AND FREQUENCY OF DETECTION OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN GENERAL POPULATION OF WORKING AGE

V.S. Kaveshnikov, I.A. Trubacheva

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

Highlights

• There is an independent correlation between the cardio-ankle vascular index and the presence of atherosclerotic plaques in the carotid arteries in the working-age male population.

• In the presence of atherosclerotic plaques cardio-ankle vascular index values are higher at any age.

• The chances of detecting atherosclerotic plaques depended on the values of the cardio-ankle vascular index at a relatively young age. At an older age detection of atherosclerotic plaques did not depend on the index as much.

• The value of the cardio-ankle vascular index ≥ 6.9 is associated with a 7-fold increase in the chances of detecting atherosclerotic plaques in men aged 35–44 years.

Aim	To study age-specific relationship between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and the presence of carotid atherosclerotic plaques (CAP) in the general population.
Methods	The study included 1 380 people from representative sample of general population (participants of the ESSE-RF study), aged 25–64 years, who underwent cardiac screening, volumetric sphygmography, and carotid ultrasonography. Correlation, linear and logistic regression analyzes were used to analyze relationships.
Results	The odds of detecting CAP depended significantly on CAVI in men and women: OR = 2.51 and 1.83 (both $p < 0.001$). After adjustment for age, systolic blood pressure and body mass index, the correlation was present in men only: OR = 1.30 ($p = 0.017$). The association was greatest at the age of 35–44 years, declined thereafter and was not observed after 55 years. CAVI ≥ 6.9 was associated with a 7-fold increase in the odds of detecting CAP in men aged 35–44 years. Regardless of gender, CAVI values were high in case of CAP presence (both $p < 0.001$). After adjustments, the association remained only in men ($p = 0.007$). Dependence of CAVI on CAP presence did not vary significantly with age.
Conclusion	Study results revealed an independent correlation between CAVI and carotid plaques in the male population. CAP and high CAVI were present at any age. The chances of detecting CAP depended mostly on CAVI at a relatively young age (35–44 years). At an older age detection of CAP did not depend on CAVI as much. The data obtained indicate the possible contribution of vascular stiffness to development of early atherosclerosis.

Keywords	Epidemiological study • Arterial stiffness • Vascular stiffness • Cardio-ankle vascular index • Carotid atherosclerosis • Atherosclerotic plaques • Correlation

Received: *04.07.2024;* ***received in revised form:*** *11.08.2024;* ***accepted:*** *21.09.2024*

Список сокращений

АСБ – атеросклеротические бляшки
САД – систолическое артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФР – факторы риска
CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих проблем отечественного здравоохранения. Поиск оптимальных подходов к профилактике данной группы заболеваний является актуальной задачей. Наряду с совершенствованием методов, направленных на раннее выявление факторов риска (ФР) ССЗ, внимание исследователей также привлекают профилактические возможности инструментальной оценки состояния сосудов. Дополнительная информация, получаемая с помощью таких методов, отражает структурно-функциональные последствия совокупного воздействия на сосуды действующих ФР и может способствовать их более эффективной кор-

рекции. Обоснованность постановки этих вопросов также обусловлена данными о прогностической роли ряда инструментальных показателей [1, 2], некоторые из которых могут занять важное место среди инструментов стратификации сердечно-сосудистого риска.

Проблема сосудистого здоровья тесно связана с концепциями сосудистого возраста и раннего старения сосудов [3–5]. С возрастом в артериях происходят естественные структурно-функциональные изменения, составляющие основу так называемого сосудистого старения [4]. Считается, что данный процесс заключается в постепенном снижении содержания в сосудистой стенке эластина и повышении коллагена, что приводит к потере эластичности и повышению жесткости (ригидности) крупных артерий [5]. При повышенной чувствительности к действию предрасполагающих ФР данные процессы могут идти по ускоренной траектории, что способствует появлению признаков сосудистого старения в более раннем, чем ожидаемо, возрасте. Жесткость сосудов оценивается как наиболее репрезентативный показатель сосудистого возраста, один из перспективных биомаркеров для прогнозирования сердечно-сосудистого риска [4]. В настоящее время значительный интерес представляет показатель сосудистой жесткости – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI). Данный показатель основан на аорто-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны, мало зависит от уровня артериального давления в момент измерения и может быть полезен в широком спектре лечебно-профилактических ситуаций: от скрининга и оценки сердечно-сосудистого риска среди населения до динамической оценки состояния сосудов у пациентов с ССЗ [6].

Другим информативным показателем сосудистого возраста служит наличие и выраженность атеросклероза. Являясь морфологической основой большинства ССЗ, атеросклероз также отражает происходящие в сосудах возрастные процессы. В отличие от сосудистой жесткости, развитие которой с возрастом может идти умеренным (нормальным) темпом или отклоняться от него, наличие атеросклероза рассматривается как патологический признак [5].

В настоящее время не существует единой теории, которая могла бы удовлетворительно объяснить характер взаимосвязи атеросклероза и ригидности артериальной стенки. Высказываются предположения как о первичной роли атеросклероза, который на определенном этапе приводит к повышению сосудистой жесткости, так и, наоборот, о возрастающей жесткости артерии, которая способствует развитию атеросклероза [6]. Одним из интересных аспектов остается связь между CAVI и выявлением атеросклеротических бляшек (АСБ) в каротидном бассейне. Сообщается о наличии такой взаимосвязи среди участников медицинских осмотров [7], пациентов с ишемической болезнью сердца [8], сахарным диабетом 2-го типа [9]. Большинство данных работ выполнено в зарубежных странах среди пациентов с ССЗ и ассоциированной патологией. Цель данной работы – изучить в возрастном аспекте взаимосвязь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и частотой выявления АСБ в каротидном бассейне в общей популяции трудоспособного возраста.

Материалы и методы

В анализ включены данные 1 380 респондентов из репрезентативной выборки неорганизованного населения 25–64 лет (n = 1 600), сформированной в рамках исследования «ЭССЕ-РФ», которым проведены стандартный кардиологический скрининг, объемная сфигмография и ультразвуковое исследование сонных артерий. Дизайн исследования и метод формирования выборки подробно описаны ранее [10]. Все обследованные лица подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Измерение CAVI осуществляли аппаратом VaSera-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Дуплексное исследование сонных артерий выполнено на ультразвуковом сканере высокого класса с линейным датчиком 7,5 МГц. Все измерения осуществляли в соответствии с опубликованными ранее методиками [11, 12]. Анализируемая выборка была взвешена по половозрастному составу обследованной популяции, не включала случаи со значениями лодыжечно-плечевого индекса < 0,9 (2,4%).

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли в программах SPSS (версия 13.0) и R (версия 2.15). Сравнение частот проводили методом хи-квадрат и точным тестом Фишера. При оценке распределения непрерывных переменных опирались на данные гистограммы и тест Колмогорова – Смирнова. Для сравнения количественных показателей применяли t-test Стьюдента и критерий Манна – Уитни. Для анализа взаимосвязей использовали корреляционный (критерий Спирмена), линейный и логистический регрессионный анализ. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлена характеристика обследованной выборки. По сравнению с мужчинами женщины были в среднем на 2 года старше, имели более высокий индекс массы тела. У мужчин отмечены более высокий уровень сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, систолического артериального давления (САД), большая, в сравнении с женщинами, выявляемость АСБ в сонных артериях.

Результаты корреляционного анализа в популяции в целом и отдельных возрастных группах представлены в табл. 2. Так, у мужчин и женщин наблюдалась статистически значимая взаимосвязь CAVI и наличия АСБ при рассмотрении общепо-

пуляционных показателей. При анализе отдельных возрастных страт наиболее сильная корреляция обнаружена у мужчин в возрастной группе 35–44 лет. В старших возрастных группах корреляция обнаружена, но ее выраженность снижалась. У женщин корреляция не прослеживалась до 55 лет и появлялась лишь в группе 55–64 лет на уровне тенденции.

Для изучения вероятности выявления АСБ в зависимости от значений CAVI проведен однофакторный логистический регрессионный анализ отдельно для каждого пола. Как у мужчин, так и у женщин грубые показатели ассоциации были статистически значимы: шансы выявления АСБ повышались в 2,51 и 1,83 раза на единицу прироста CAVI соответственно. Разница показателей между полами была статистически значима (z = 2,68; p = 0,007) (табл. 3).

Следующей задачей было исследование шансов выявления АСБ в зависимости от CAVI с учетом корректирующих влияний ковариант. Согласно данным ранее проведенных исследований, на вариационное распределение исследуемых показателей значительное влияние оказывают возраст, САД и индекс массы тела [13, 14]. После введения данных поправок в регрессионную модель у мужчин шансы выявления АСБ существенно снизились по сравнению с грубыми

Таблица 2. Корреляция сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и наличия атеросклеротических бляшек в различных возрастных группах
Table 2. Correlation between cardio-ankle vascular index and carotid plaque presence in different age groups

Возраст, лет / Age, years	Мужчины / Men		Женщины / Women	
	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	p	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	p
25–34	–0,06	0,477	0,13	0,147
35–44	0,31	0,001	–0,09	0,298
45–54	0,19	0,021	0,09	0,174
55–64	0,18	0,013	0,10	0,091
25–64	0,48	< 0,001	0,30	< 0,001

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованной выборки
Table 1. Comparative characteristics of the sample

Показатель / Parameter	Мужчины / Men, n = 562	Женщины / Women, n = 818	p
Возраст, лет / Age, years, m(se)	45,2 (0,50)	47,2 (0,41)	0,001
Пол / Sex, %	40,7	59,3	–
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс / Cardio-ankle vascular index, m(se)	7,39 (0,06)	7,06 (0,05)	< 0,001
Атеросклеротические бляшки в сонных артериях / Carotid plaques, %	37,6	24,2	< 0,001
Сердечно-сосудистые заболевания / Cardiovascular disease, %	12,1	11,1	0,577
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	137,3 (0,83)	130,1 (0,69)	< 0,001
Индекс массы тела / Body mass index	27,4 (0,19)	28,0 (0,23)	0,028

Примечание: *m(se) – среднее (стандартная ошибка среднего); АД – систолическое артериальное давление.*
Note: *m(se) – mean (standard error of mean); SBP – systolic blood pressure.*

Таблица 3. Шансы выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях в зависимости от сердечно-лодыжечного сосудистого индекса по данным однофакторной и множественной логистической регрессии
Table 3. Odds of carotid plaque detection depending on cardio-ankle vascular index according to univariable and multivariable logistic regression analysis

Фактор / Factor	z	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	p
Однофакторный анализ / Univariable analysis			
CAVI (мужчины) / CAVI (men)[1]	10,0	2,51 (2,10–3,01)	**< 0,001**
CAVI (женщины) / CAVI (women)	8,21	1,83 (1,58–2,11)	< 0,001
Многофакторный анализ (модель 1) / Multivariable analysis (Model 1)[2]			
CAVI (мужчины) / CAVI (men)	2,28	1,30 (1,04–1,62)	0,022
CAVI (женщины) / CAVI (women)	0,73	1,07 (0,90–1,26)	0,467
Многофакторный анализ (модель 2) / Multivariable analysis (Model 2)[3]			
CAVI (мужчины), возраст 40 лет / CAVI (men), age 40 years old	3,25	1,70 (1,24–2,34)	0,001
CAVI (мужчины), возраст 45 лет / CAVI (men), age 45 years old	3,18	1,51 (1,17–1,95)	0,001
CAVI (мужчины), возраст 50 лет / CAVI (men), age 50 years old	2,67	1,35 (1,08–1,67)	0,008
CAVI (мужчины), возраст 55 лет / CAVI (men), age 55 years old	1,58	1,20 (0,96–1,50)	0,115
CAVI (мужчины), возраст 60 лет / CAVI (men), age 60 years old	0,46	1,07 (0,81–1,39)	0,645

Примечание: *[1] эффект увеличения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) на единицу (здесь и далее); [2] модель с поправкой на возраст, систолическое артериальное давление и индекс массы тела; [3] возраст-обусловленные эффекты CAVI у мужчин по данным модели, включающей CAVI, возраст, систолическое артериальное давление, индекс массы тела и взаимодействие возраста и CAVI. ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.*
Notes: *[1] The effect of one unit increment of CAVI (here and further); [2] The model adjusted for age, systolic blood pressure and body mass index; [3] Age-related conditional effects of CAVI in men according to a model including CAVI, age, systolic blood pressure, body mass index, and age-CAVI interaction; CAVI – cardio-ankle vascular index; CI – confidence interval; OR – odds ratio.*

показателями, но взаимосвязь осталась статистически значимой (см. табл. 3, модель 1). Проведен анализ связи CAVI с ковариантами путем введения в модель соответствующих интерактивных термов: выявлено статистически значимое взаимодействие с возрастом (β = –0,023; p = 0,021). Рассчитаны возраст-специфические шансы выявления АСБ у мужчин в зависимости от CAVI. Обнаружено, что наиболее сильная зависимость между шансами выявления АСБ и CAVI наблюдалась в относительно молодом возрасте (до 45 лет); после 50 лет корреляция снижалась и после 55 лет фактически не выявлялась (см. табл. 3, модель 2). После введения идентичных поправок в регрессионную модель у женщин изучаемая ассоциация утратила статистическую значимость (см. табл. 3, модель 1).

С учетом обнаруженных возрастных особенностей методом ROC-анализа выявлен оптимальный критерий разделения CAVI у мужчин 25–54 лет, объясняющий наличие АСБ: ≥ 6,9; AUC = 0,75; p < 0,001. В табл. 4 показана частота выявления АСБ у мужчин в зависимости от возраста и принятого критерия CAVI. Наибольшая разница наблюдалась у мужчин возрастной категории 35–44 лет, у которых при CAVI ≥ 6,9 шансы выявления АСБ были в 7,7 раза выше по сравнению с CAVI < 6,9.

В следующей части исследований изучено, в какой мере значения CAVI зависят от наличия каротидных АСБ в возрастном аспекте. Для решения задачи использована линейная регрессия. Однофакторный анализ показал, что у мужчин и женщин наличие АСБ ассоциировалось с более высокими значениями CAVI (табл. 5). Разница между полами была статистически значимой (t = 2,67; p = 0,008). После поправки на возраст, САД и индекс массы тела у мужчин наблюдалось ослабление эффекта, в то время как у женщин взаимосвязь утратила статистическую значимость. Ни у мужчин, ни у женщин не выявлено значимых взаимодействий CAVI с возрастом (t = 0,88; p = 0,379) и другими ковариантами.

Обсуждение

Определение артериальной жесткости, наличия и выраженности атеросклероза является многообещающим инструментом профилактики ССЗ, потенциал которого еще до конца не исследован. Одним из недостаточно изученных вопросов в частности остается взаимосвязь артериальной жесткости и атеросклероза – в какой последовательности данные процессы развиваются и влияют друг на друга. В сложный характер данной взаимосвязи может быть вовлечен широкий ряд гемодинамических, метаболических и ферментативных механизмов. О корреляции между CAVI и каротидными АСБ в основном известно из работ, выполненных в популяциях пациентов с ССЗ и сахарным диабетом 2-го типа. Исследования показывают, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с его общей выраженностью [6]. В современной концепции раннего сосудистого старения атеросклероз считается более поздним фенотипом сосудистой патологии, развивающимся на фоне более или менее нормально текущего процесса старения сосудов [5]. Иными словами, более высокие показатели жесткости артерий могут служить основой для развития атеросклероза и, вероятно, предшествуют ему по возрасту. Вместе с тем ведутся дискуссии о возможности патогенного влияния атеросклероза на артериальную жесткость. Одним из ключей к пониманию природы данной взаимосвязи может быть ее исследование в зависимости от возраста. Данный аспект широко не освещался в медицинской литературе. Несмотря на многочисленные работы, выполненные в популяциях пациентов, остается большая потребность в информации о взаимосвязи исследуемых показателей в неорганизованных популяциях.

Однофакторный анализ подтвердил наличие ассоциации между шансами выявления АСБ и зна-

Таблица 4. Распространенность атеросклеротических бляшек у мужчин 25–54 лет в зависимости от возраста и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса
Table 4. Prevalence of carotid plaques in men aged 25–54 years depending on age and cardio-ankle vascular index

Возраст, лет / Age, years	CAVI		χ^2	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI)	p
	< 6,9	≥ 6,9			
25–34	2,6	3,1	0,036	1,23 (0,02–15,9)	1,000
35–44	3,9	23,8	8,786	7,65 (1,66–35,3)	0,003
45–54	41,9	59,2	2,880	2,01 (0,89–4,54)	0,090

Примечание: *ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.*
Notes: *CAVI – cardio-ankle vascular index; CI – confidence interval; OR – odds ratio.*

Таблица 5. Зависимость сердечно-лодыжечного сосудистого индекса от наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях по данным однофакторной и множественной линейной регрессии
Table 5. Dependence of cardio-ankle vascular index on presence of carotid plaques according to univariable and multivariable linear regression analysis

Фактор / Factor	t	β (95% ДИ) / β (95% CI)	p
Однофакторный анализ / Univariable analysis			
Каротидные АСБ (мужчины) / Carotid plaques (men)	12,8	1,32 (1,12–1,52)	< 0,001
Каротидные АСБ (женщины) / Carotid plaques (women)	9,01	0,93 (0,73–1,13)	< 0,001
Многофакторный анализ / Multivariable analysis[1]			
Каротидные АСБ (мужчины) / Carotid plaques (men)	2,52	0,26 (0,06–0,47)	0,012
Каротидные АСБ (женщины) / Carotid plaques (women)	1,13	0,10 (–0,08–0,28)	0,260

Примечание: *[1] модель с поправкой на возраст, систолическое артериальное давление и индекс массы тела. АСБ – атеросклеротические бляшки; ДИ – доверительный интервал.*
Notes: *[1] The model adjusted for age, systolic blood pressure and body mass index; CI – confidence interval.*

чениями CAVI в обеих гендерных группах, с более выраженной величиной эффекта у мужчин. Зная о существовании ассоциации исследуемых параметров с другими показателями, интересно было выяснить, приведет ли к уменьшению независимой связи между АСБ и CAVI включение в модель возраста, САД и индекса массы тела [13–15]. Анализ, проведенный с учетом корректирующих влияний, показал, что у женщин наблюдаемая ассоциация почти полностью объяснялась влиянием возраста и ФР, в то время как у мужчин оба показателя вносили и самостоятельный вклад в объясняемую статистически долю дисперсии друг друга. Одной из причин таких гендерных различий может быть более низкая по сравнению с мужчинами распространенность АСБ в женской популяции трудоспособного возраста [12], что, по-видимому, влияет на силу взаимосвязи и может быть одной из причин, почему независимой ассоциации не обнаружено у женщин. С этим тезисом согласуются данные, полученные в более старшей по возрасту китайской популяции, распространенность каротидных АСБ в которой вдвое превышала наблюдаемые нами показатели и рассматриваемая ассоциация при этом отмечалась у представителей обоих полов [7]. Вполне возможно, что в женской популяции такая взаимосвязь приобретает актуальность в более старшем возрасте.

Предположение о том, что обсуждаемая ассоциация будет стабильно прослеживаться на всем протяжении возрастного континуума, полученными данными не подтверждается. Фактически независимая от возраста связь выявлена только в ситуации, когда CAVI рассматривался как независимая переменная, а наличие АСБ в качестве предиктора. В ситуации же, при которой CAVI являлся предиктором АСБ, наблюдался обратный возрастной градиент: корреляция была максимальной в возрасте 35–45 лет и в последующем ослабевала. Полученные данные могут свидетельствовать о значимом вкладе сосудистой жесткости в развитие раннего атеросклероза, т. к. наиболее сильная зависимость наличия АСБ от значений CAVI установлена в относительно молодом возрасте, когда показатели распространенности каротидных АСБ в популяции только начинают формироваться. Данная точка зрения согласуется с выводами крупного метаанализа, в котором риск развития ишемической болезни сердца, обусловленный превышением пороговых значений скорости распространения пульсовой волны, был выше в относительно молодом, чем в более старшем возрасте [6, 16].

С возрастом в медиальном слое крупных сосудов происходит деградация и фрагментация эластических волокон (наиболее прочных элементов экстрацеллюлярного матрикса с периодом полураспада около 40 лет), а также формируются поперечные связи между волокнами коллагена с участием неферментативных механизмов [17]. На развитие артериальной жесткости большое влияние оказывают метаболические ФР [18]. Интересные данные опубликованы финскими авторами [19]. Показано, что метаболический синдром, выявляемый в детском и подростковом возрасте (9–18 лет), коррелировал с уровнем артериальной жесткости через 21 год, т. е. в возрасте 30–39 лет. При этом успешная коррекция метаболического синдрома у детей ассоциировалась с более низкими показателями жесткости артерий во взрослом возрасте. Длительное повышение жесткости сосудов является предиктором развития артериальной гипертензии, которая в свою очередь приводит к дальнейшему повышению артериальной жесткости. Такая закономерность отмечалась как среди 60-летних участников Фремингемского исследования [20], так и в более молодой (30–45 лет) нормотензивной популяции [21].

Возникновение АСБ тесно связано с возрастом, при этом значительное влияние оказывают ФР [13]. На вероятность формирования АСБ в интактных каротидных сосудах в наибольшей мере влияют липопротеиды низкой плотности, курение и САД [14]. Современные теории, объясняющие атерогенные эффекты сосудистой жесткости, в основном сфокусированы на патофизиологической роли коллагена и его влиянии на экстрацеллюлярный матрикс. Считается, что изменения матричных белков, происходящие вследствие накопления коллагена, способствуют актуализации нескольких механизмов атерогенеза. В частности, повышение жесткости внеклеточного матрикса способствует нарушению целостности эндотелиального барьера, тем самым увеличивая проницаемость эндотелия и поглощение холестерина стенкой сосуда, что является критическим этапом в формировании АСБ [15]. Вовлеченность механизмов старения сосудов в ранние стадии атерогенеза прослеживается и в том, что градиент артериальной жесткости не ограничивается только структурными изменениями матрикса, но также проявляется выраженным утолщением интимы и функциональными аномалиями эндотелиальных клеток, влияющих на функцию гладкой мускулатуры сосудов [22]. Другой предполагаемый механизм состоит в том, что в жестких артериях отраженная волна возвращается к центральным сосудам в систолу, а не в диастолу, что противодействует силе вектора основного потока и вызывает медленные колебания продольного стресса на границе «интима – просвет сосуда». Как и нормальный стресс, возникающий при циклическом растяжении артерий, колебания продольного стресса могут активировать внутри эндотелия сигнальные каскады, характерные для начальных стадий атерогенеза [15].

Отметим несколько информативных работ, посвященных влиянию атеросклероза на артериальную жесткость. В крупном систематическом обзоре изучено воздействие атеросклероза на локальную жесткость каротидных артерий. В большинстве работ установлено, что более высокие показатели жестко-

сти ассоциированы с наличием АСБ и степенью тяжести атеросклероза. Полученные результаты показывают, что наличие АСБ может влиять на механические свойства артерий [23]. Другая группа исследований посвящена влиянию атерогенных факторов на сосудистую жесткость. По данным проспективного исследования, наличие атерогенной дислипидемии в популяции среднего возраста было предиктором каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны спустя 17 лет наблюдения [15]. О возможности такой взаимосвязи свидетельствуют и экспериментальные исследования. Так, у обезьян наблюдался рост скорости распространения пульсовой волны в ответ на гиперхолестериновую и последующее снижение – на гипохолестериновую диету соответственно [24]. Также показано, что активность синтеза коллагена может зависеть от степени накопления холестерина в стенке сосуда. В эксперименте у кроликов при чередовании диеты с высоким и низким содержанием холестерина активность синтеза коллагена коррелировала со скоростью накопления холестерина в стенке аорты [25].

Таким образом, полученные результаты подтверждают предположение о взаимосвязи CAVI и наличия АСБ у населения трудоспособного возраста, что согласуется с результатами, полученными у пациентов с ССЗ. Вместе с тем обнаруженные факты не свидетельствуют о постоянстве и двунаправленности взаимосвязи двух показателей на всем протяжении возрастного континуума. Ограничением проведенного исследования является перекрестный дизайн, не позволяющий безоговорочно рассматривать выявленные закономерности с причинно-следственной точки зрения. Все утверждения данной работы носят предположительный характер. Остается неясным, в какой мере закономерности, выявленные в отношении CAVI, распространяются на другие показатели сосудистой жесткости. Несомненно, для выяснения причинных механизмов требуются дальнейшие исследования.

Заключение

Результаты работы подтверждают существование независимой корреляции между CAVI и шансами выявления каротидных АСБ в мужской неорганизованной популяции. У женщин взаимосвязь данных показателей в значительной мере объяснялась влиянием возраста и систолического артериального давления. На основании полученных данных можно предположить, что высокие показатели сосудистой жесткости вносят наибольший вклад в формирование каротидных АСБ в относительно молодом (до 45 лет) возрасте, а появление АСБ закономерно сопровождается более высокими значениями CAVI в любом возрасте. Полученные результаты свидетельствуют о самостоятельной роли повышенной сосудистой жесткости в развитии раннего атеросклероза и подчеркивают целесообразность мер, направленных на мониторинг и поддержание метаболического здоровья во взрослой популяции начиная с относительно раннего возраста. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят прояснить механизмы взаимосвязи рассматриваемых показателей.

Благодарности

Авторы благодарны всем участникам исследования «ЭССЕ-РФ» (Томск) за их неоценимый вклад в сбор данных, использованных в данной статье. Отдельную благодарность авторы выражают д. б. н., профессору А.Н. Рогозе (Москва) за консультации по методике проведения объемной сфигмографии и к. м. н. А.А. Бродской (Томск) за проведение объемной сфигмографии.

Конфликт интересов

В.С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Трубачева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Трубачева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук заместитель директора по научно-организационной работе, руководитель отдела популяционной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1063-7382

Author Information Form

Kaveshnikov Vladimir S., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Diseases Registries, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Trubacheva Irina A., PhD, Deputy Director for Scientific and Organizational Work, Head of Population Cardiology Department, Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1063-7382

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С., Хорошилова О.В., Шутемова Е.А., Белова О.А., Балахонова Т.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А.Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(4): 34–39. doi: 10.15829/1728–8800–2018–4–34–39.

2. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А.Значение показателя артериальной жесткости “сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI” для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20(5): 202–213. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2967.

3. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. Артериальная гипертензия. 2020; 26(2): 133–145. doi: 10.18705/1607–419X-2020–26–2–133–145.

4. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., Lacolley P. Concept of Extremes in Vascular Aging. Hypertension. 2019; 74(2): 218–228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.

5. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc. Health. Risk. Manag. 2008; 4(3): 547–52. doi: 10.2147/vhrm.s1094.

6. Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Атеросклероз. 2015; 11(3): 94–102.

7. Hu H., Cui H., Han W., Ye L., Qiu W., Yang H., Zhang C., Guo X., Mao G. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. Hypertens. Res. 2013; 36(4): 334–41. doi: 10.1038/hr.2012.192.

8. Kadoglou N.P.E., Moulakakis K.G., Mantas G., Kakisis J.D., Mylonas S.N., Valsami G., Liapis C.D. The Association of Arterial Stiffness With Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. Angiology. 2022; 73(7): 668–674. doi: 10.1177/00033197211068936.

9. Kim K.J., Lee B.W., Kim H.M., Shin J.Y., Kang E.S., Cha B.S., Lee E.J., Lim S.K., Lee H.C. Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. J. Atheroscler. Thromb. 2011; 18(4): 328–36. doi: 10.5551/jat.5983.

10. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Карпов Р.С. Распространенность артериальной гипертонии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе сибирского федерального округа. Системные гипертензии. 2013; 10(4): 30–37.

11. Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2014; 11(4): 42–48.

12. Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. Системные гипертензии. 2014; 11(4): 37–42.

13. Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Шальнова С.А. Взаимосвязь конвенционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с вероятностью выявления каротидного атеросклероза в общей популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(4): 552–557. doi: 10.20996/1819–6446–2018–14–4–552–557.

14. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Анализ факторов, связанных с артериальной жесткостью, в общей популяции трудоспособного возраста. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(5): 64–70. doi: 10.15829/1560–4071–2022–5002.

15. Palombo C., Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. Vascul. Pharmacol. 2016; 77: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083.

16. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S.G., Benjamin E.J., Boutouyrie P., Cameron J., Chen C.H., Cruickshank J.K., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63(7): 636–646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

17. Arribas S.M., Hinek A., González M.C. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. Pharmacol. Ther. 2006; 111(3): 771–91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.12.003.

18. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б., Ощепкова Е.В., итаева Е.В., Старостин И.В., Панченко Е.П., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Чазова И.Е., Карпов Р.С. Артериальная жесткость и "сосудистое старение" во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиологический вестник. 2018; 13(1): 5–15. doi: 10.17116/Cardiobulletin20181315–15.

19. Koivistoinen T., Hutri-Kahonen N., Juonala M., Aatola H., Kööbi T., Lehtimäki T., Viikari J.S., Raitakari O.T., Kähönen M. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk In Young Finns Study. Ann. Med. 2011; 43(4): 312–9. doi: 10.3109/07853890.2010.549145.

20. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA. 2012; 308(9): 875–81. doi: 10.1001/2012.jama.10503.

21. Koivistoinen T., Lyytikainen L.P., Aatola H., Luukkaala T., Juonala M., Viikari J., Lehtimäki T., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. Hypertension. 2018; 71(3): 451–456. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368.

22. Donato A.J., Black A.D., Jablonski K.L., Gano L.B. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. Aging. Cell. 2008; 7(6): 805–12. doi: 10.1111/j.1474–9726.2008.00438.x.

23. Boesen M.E., Singh D., Menon B.K., Frayne R. A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. Atherosclerosis. 2015; 243(1): 211–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.008.

24. Farrar D.J., Bond M.G., Riley W.A., Sawyer J.K. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. Circulation. 1991; 83(5): 1754–63. doi: 10.1161/01.cir.83.5.1754.

25. Modrak J.B., Langner R.O. Possible relationship of cholesterol accumulation and collagen synthesis in rabbit aortic tissues. Atherosclerosis. 1980; 37(2): 211–8. doi: 10.1016/0021–9150(80)90006–4.

REFERENCES

1. Ershova A.I., Meshkov A.N., Deev A.D., Aleksandrova E.L., Lishchenko N.E., Novikova A.S., Khoroshilova O.V., Shutemova E.A., Belova O.A., Balakhonova T.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A.Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018; 17(4): 34–39. doi: 10.15829/1728–8800–2018–4–34–39. (In Russian)

2. Zairova A.R., Rogoza A.N., Oshchepkova E.V., Yarovaya E.B., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Boytcov S.A. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021; 20(5): 202–213. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2967. (In Russian

3. Rotar O.P., Tolkunova K.M. Eva and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. Arterial Hypertension. 2020; 26(2): 133–145. doi: 10.18705/1607–419X-2020–26–2–133–145. (In Russian)

4. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., Lacolley P. Concept of Extremes in Vascular Aging. Hypertension. 2019; 74(2): 218–228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.

5. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. Vasc. Health. Risk. Manag. 2008; 4(3): 547–52. doi: 10.2147/vhrm.s1094.

6. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with clinical manifestations of atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015; 11(3): 94–102. (In Russan)

7. Hu H., Cui H., Han W., Ye L., Qiu W., Yang H., Zhang C., Guo X., Mao G. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. Hypertens. Res. 2013; 36(4): 334–41. doi: 10.1038/hr.2012.192.

8. Kadoglou N.P.E., Moulakakis K.G., Mantas G., Kakisis J.D., Mylonas S.N., Valsami G., Liapis C.D. The Association of Arterial Stiffness With Significant Carotid Atherosclerosis and Carotid Plaque Vulnerability. Angiology. 2022; 73(7): 668–674. doi: 10.1177/00033197211068936.

9. Kim K.J., Lee B.W., Kim H.M., Shin J.Y., Kang E.S., Cha B.S., Lee E.J., Lim S.K., Lee H.C. Associations between cardio-ankle vascular index and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. J. Atheroscler. Thromb. 2011; 18(4): 328–36. doi: 10.5551/jat.5983.

10. Chazova I.E., Trubacheva I.A., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Serebriakova V.N., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S. The prevalence of arterial hypertension as a risk factor of cardiovascular diseases in one of the cities in siberian federal district. Systemic Hypertensions. 2013; 10(4): 30–37. (In Russian)

11. Rogoza A.N., Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Serebriakova V.N., Zairova A.R., Zhernakova Yu.V., Oshepkova Ye.V., Karpov R.S., Chazova I.Ye. The state of the vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF. Systemic Hypertension. 2014;11(4):42-48. (In Russian)

12. Zhernakova Yu.V., Kaveshnikov V.S., Serebriakova V.N., Trubacheva I.A., Oshepkova Ye.V., Balahonova T.V., Karpov R.S., Chazova I.Ye. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. Systemic Hypertensions. 2014; 11(4): 37–42. (In Russian)

13. Kaveshnikov V.S., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Shalnova S.A. Association of conventional cardiovascular risk factors with carotid atherosclerosis prevalence in general population. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14(4): 552–557. doi: 10.20996/1819–6446–2018–14–4–552–557. (In Russian)

14. Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N. Analysis of factors associated with arterial stiffness in the general working-age population. Russian Journal of Cardiology. 2022; 27(5): 64–70. doi: 10.15829/1560–4071–2022–5002. (In Russian)

15. Palombo C., Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. Vascul. Pharmacol. 2016; 77: 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083.

16. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., May M., Anderson S.G., Benjamin E.J., Boutouyrie P., Cameron J., Chen C.H., Cruickshank J.K., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63(7): 636–646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

17. Arribas S.M., Hinek A., González M.C. Elastic fibres and vascular structure in hypertension. Pharmacol. Ther. 2006; 111(3): 771–91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2005.12.003.

18. Zairova A.R., Rogoza A.N., Dobrovolsky A.B., Oschepkova E.V., Titaeva E.V., Starostin I.V., Panchenko E.P., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N., Kaveshnikov V.S., Chazova I.E., Karpov R.S. Arterial stiffness and vascular aging in relation to coalugogical cvd risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF. Kardiologicheskii Vestnik. 2018; 13(1): 5–15. doi: 10.17116/Cardiobulletin20181315–15. (In Russian)

19. Koivistoinen T., Hutri-Kahonen N., Juonala M., Aatola H., Kööbi T., Lehtimäki T., Viikari J.S., Raitakari O.T., Kähönen M. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood: the Cardiovascular Risk In Young Finns Study. Ann. Med. 2011; 43(4): 312–9. doi: 10.3109/07853890.2010.549145.

20. Kaess B.M., Rong J., Larson M.G., Hamburg N.M., Vita J.A., Levy D., Benjamin E.J., Vasan R.S., Mitchell G.F. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA. 2012; 308(9): 875–81. doi: 10.1001/2012.jama.10503.

21. Koivistoinen T., Lyytikainen L.P., Aatola H., Luukkaala T., Juonala M., Viikari J., Lehtimäki T., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. Hypertension. 2018; 71(3): 451–456. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368.

22. Donato A.J., Black A.D., Jablonski K.L., Gano L.B. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. Aging. Cell. 2008; 7(6): 805–12. doi: 10.1111/j.1474–9726.2008.00438.x.

23. Boesen M.E., Singh D., Menon B.K., Frayne R. A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. Atherosclerosis. 2015; 243(1): 211–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.008.

24. Farrar D.J., Bond M.G., Riley W.A., Sawyer J.K. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. Circulation. 1991; 83(5): 1754–63. doi: 10.1161/01.cir.83.5.1754.

25. Modrak J.B., Langner R.O. Possible relationship of cholesterol accumulation and collagen synthesis in rabbit aortic tissues. Atherosclerosis. 1980; 37(2): 211–8. doi: 10.1016/0021–9150(80)90006–4.

Для цитирования: *Кавешников В.С., Трубачева И.А. Возрастные особенности корреляции между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и частотой выявления каротидного атеросклероза в общей популяции трудоспособного возраста. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 170-178. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-170-178*

To cite: *Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A. Age-related features of correlation between cardio-ankle vascular index and frequency of detection of carotid atherosclerosis in general population of working age. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 170-178. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-170-178*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-179-190

ONLINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ НЕОКУСПИДИЗАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА АУТОПЕРИКАРДОМ ПО МЕТОДИКЕ ОЗАКИ В ХИРУРГИИ КОРНЯ АОРТЫ

Р.М. Исаев[1], Р.Н. Комаров[1], М.И. Ткачев[1], М.А. Соборов[1], А.У. Нормурадов[2], Н.В. Торчинский[1], Е.Б. Панеш[1], Е.Д. Намиот[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Российская Федерация, 119991; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, 15А, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

• Основными хирургическими вмешательствами в позиции корня аорты при патологии аортального клапана считаются протезирование и реимплантация аортального клапана. В последнее десятилетие к существующим методикам добавлена операция Озаки, предусматривающая замену аортального клапана аутоперикардом. Несмотря на частое выполнение данной процедуры во многих центрах, исследований, посвященных сравнению ее эффективности, недостаточно. Это обусловило необходимость проведения данного исследования с оценкой трех групп больных, оперированных разными методами.

Цель	Сравнить кратко- и среднесрочные результаты операции Озаки с методиками протезирования аортального клапана механическим и биологическим клапанами.
Материалы и методы	Выполнено ретроспективное исследование 189 больных, прооперированных по поводу аортального порока с 2017 по 2022 г. в кардиохирургическом отделении ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. В зависимости от типа вмешательства сформированы три группы больных: операция Озаки (n = 70), имплантация механического (n = 62) и биологического (n = 57) протезов. Операцию Озаки выполняли при диаметре фиброзного кольца аортального клапана ≤ 25 мм. Все среднесрочные результаты исследовали в период времени более 6 мес. (в среднем 20 мес.). Основными конечными точками исследования являлись средний и пиковый градиент на аортальном клапане, 30-дневная летальность в ближайшем послеоперационном периоде и летальность в среднесрочном периоде (≥ 6 мес.).
Результаты	Средний градиент в группе операции Озаки составил 10,67 ± 7,15 мм рт. ст., в группе биологического клапана – 15,94 ± 21,00 мм рт. ст., в группе механического – 17,87 ± 7,52 мм рт. ст. В госпитальном периоде пиковый градиент после операции Озаки снизился с 81,7 ± 32,5 до 21,01 ± 13,22 мм рт. ст. Через 6 мес. после операции значение пикового градиента составило 18,98 ± 16,17 мм рт. ст. Госпитальная летальность при операции Озаки, протезировании аортального клапана механическим и биологическим протезами составила 2,86, 5,26 и 6,45% соответственно. Общая летальность для трех групп в среднесрочном периоде составила 6/189, 3,17% (95% доверительный интервал 1,5–6,07, p = 0,172).
Заключение	В ближайшем и среднесрочном периоде операция Озаки превосходит методики протезирования аортального клапана по показателю градиента давления на аортальном клапане и не отличается летальностью.

Ключевые слова	Аортальный клапан • Аортальный стеноз • Протезирование аортального клапана • Аутоперикард • Операция Озаки • Неокуспидизация

Поступила в редакцию: *09.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.10.2024;* ***принята к печати:*** *08.11.2024*

Для корреспонденции: *Акмаль Улугбекович Нормурадов, a.u.normuradov@gmail.com; адрес: ул. Академика Чазова, 15А, Москва, Российская Федерация, 121552*

Corresponding author: *Akmal U. Normuradov, a.u.normuradov@gmail.com; address: 15A, Akademika Chazova St., Moscow, Russian Federation, 121552*

EVALUATION OF THE RESULTS OF AORTIC VALVE NEOCUSPIDIZATION WITH AUTOLOGOUS PERICARDIUM USING THE OZAKI TECHNIQUE IN AORTIC ROOT SURGERY

R.M. Isaev[1], R.N. Komarov[1], M.I. Tkachev[1], M.A. Soborov[1], A.U. Normuradov[2], N.V. Torchinsky[1], E.B. Panesh[1], E.D. Namiot[1]

[1] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8-2, Trubetskaya St., Moscow, Russian Federation, 119991; [2] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology named after academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15A, Akademika Chazova St., Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

• The main surgical interventions for aortic valve pathology at the aortic root site are aortic valve replacement and redo replacement. The Ozaki procedure emerged in the last decade; it involves replacement of the aortic valve using autologous pericardium. Despite the fact that many centers perform the Ozaki procedure frequently, there are few studies on the comparative evaluation of its efficacy. This necessitated the present study, which compares three groups of patients operated on using different techniques.

Aim	To compare the short- and medium-term results of the Ozaki procedure and aortic valve replacements using mechanical and biological valves.
Methods	The retrospective study included 189 patients operated on for aortic malformation at the Cardiac Surgery Department of Sechenov University from 2017 to 2022. Three groups of patients were formed: patients undergoing Ozaki procedure were included in the Ozaki group (70 patients), patients undergoing aortic valve replacement using mechanical prosthesis were included in the Mechanical valve group (62 patients), and patients undergoing aortic valve replacement using biological prosthesis were included in the Biovalve group (57 patients). The Ozaki procedure was performed in case the diameter of the aortic annulus was ≤ 25 mm. All mid-term outcomes were assessed after at least 6 months (mean follow up period was 20 months). The primary end points were mean and peak aortic valve gradient, 30-day mortality in the short-term postoperative period, and midterm mortality (≥ 6 months).
Results	The mean gradient in the Ozaki, Biovalve, and Mechanical valve groups were 10.67 ± 7.15, 15.94 ± 21, and 17.87 ± 7.52 mm Hg. The peak gradient in the Ozaki group decreased from 81.7 ± 32.5 to 21.01 ± 13.22 mm Hg (in the in-hospital setting). 6 months after surgery, the peak gradient values were 18.98 ± 16.17 mm Hg. The in-hospital mortality rates in the Ozaki, Mechanical valve and Biovalve groups were 2.86, 5.26, and 6.45%, respectively. The overall mid-term mortality in three groups was 6/189, 3.17% (95% CI: 1.5–6.07), p = 0.172.
Conclusion	In the short- and mid-term period, Ozaki procedure is superior to aortic valve replacement techniques in terms of aortic valve pressure gradient and comparable in terms of mortality.
Keywords	Aortic valve • Aortic valve stenosis • Aortic valve replacement • Ozaki procedure • Autologous pericardium • Aortic valve neocuspidization

Received: *09.10.2024;* ***received in revised form:*** *31.10.2024;* ***accepted:*** *08.11.2024*

Введение

Распространенность аортального стеноза увеличивается по мере роста пожилого населения [1]. Основной этиологией аортального стеноза является ревматическое поражение или кальцификация аортального клапана [1]. По данным литературы, хирургическое лечение аортального стеноза можно разделить на баллонно-катетерное расширение аортального клапана, хирургическую замену и транскатетерную имплантацию аортального клапана [1–3]. Хирургическая замена аортального клапана включает в себя использование механических или биологических протезов [4]. Альтернативной протезированию можно считать операцию Озаки. После данной процедуры нет необходимости назначать больному варфарин как при механических клапанах, кроме того, особую актуальность данная процедура представляет при узком корне аорты [5–8]. В настоящем исследовании мы сравниваем процедуру неокуспидизации аортального клапана аутоперикардом (операция Озаки) с протезированием аортального клапана механическими и биологическими протезами.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В данном ретроспективном исследовании мы сравнили три группы больных, оперированных в кардиохирургическом отделении ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России с 2017 по 2022 г.: первую группу составили лица, перенесшие операцию Озаки (n = 70); вторую группу – пациенты, перенесшие протезирование аортального клапана механическим протезом (n = 62); третья группа –протезирование аортального клапана биологическими протезами (n = 57). В исследование включили всех пациентов, которым выполнили операцию Озаки и протезирование аортального клапана. В основном операцию Озаки проводили больным с диаметром фиброзного кольца аортального клапана ≤ 25 мм. Несмотря на сообщение автора операции о возможности выполнения процедуры пожилым больным [9], мы не выполняли данное вмешательство пациентам старше 75 лет. Все среднесрочные результаты исследовали в период времени более 6 мес. (в среднем 20 мес.). Пожилым больным преимущественно выполняли протезирование аортального клапана биологическим протезом. При узком корне аорты (≤ 19 мм) предпочитали выполнять процедуру Озаки. Технику выполнения операции Озаки описали в предыдущих работах, осуществляли в соответствии с оригинальной методикой автора операции [10, 11]. Для протезирования механическим клапаном использовали протез «МедИнж» (ЗАО НПП «МедИнж», Пенза), для протезирования биологическим клапаном – протез «ЮниЛайн» (ЗАО «НеоКор», Кемерово). Большинство операций выполнял один хирург (Р.Н. Комаров). Основные конечные точки исследования: средний и пиковый градиент над аортальным клапаном, 30-дневная летальность в ближайшем послеоперационном периоде и летальность в среднесрочном периоде (≥ 6 мес.).

Статистическая обработка данных. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M ± σ) при распределении, близком к нормальному, в других случаях – в виде медианы и интерквартильного размаха. Для определения статистической значимости различий средних между группами использован дисперсионный анализ. Если параметрические статистические методы были неприемлемы для определения значимости различий между средними рангами, применен тест Уилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проведены в программе SPSS, версия 17 (IBM Corp., США).

Результаты

Средний возраст пациентов в группах, сформированных для операций Озаки, протезирования механическими и биологическими клапанами, составил 60 ± 15, 57,2 ± 12,0 и 69 ± 7 года соответственно и был выше у больных с биологическими клапанами ($p < 0,001$; табл. 1). Пациенты групп Озаки и протезирования механическим клапаном по данному параметру не различались ($p = 0,168$).

По лабораторным показателям до операции

Таблица 1. Данные пациентов перед вмешательством
Table 1. Primary patient data before intervention

Показатель / Parameter	Операция Озаки / Ozaki group	Протезирование биологическим клапаном / Biovalve group	Протезирование механическим клапаном / Mechanical valve group	p
Средний возраст, лет / Mean age, years	60,41	68,5	57,18	< 0,001
Средняя величина ИМТ, кг/м² / Mean BMI, kg/m²	27,508	28,448	27,352	0,410
Доля пациентов с ожирением / Proportion of patients with obesity, %	26,56	32,69	19,35	0,266
Средняя величина ЧСС, уд/мин / Mean HR, bpm	71,09	72,04	72,98	0,576
Средняя величина креатинина, мкмоль/л / Mean creatinine, mcmol/L	95,0942	110,1306	98,5839	0,416
Средняя величина фиброзного кольца АК, мм / Mean AV annulus size, mm	21,09	22,62	23,32	0,001
Средняя величина диаметра синусов Вальсальвы, мм / Mean diameter of the sinuses of Valsalva, mm	33,51	36,12	35,77	0,069
Средняя величина диаметра СТС, мм / Mean diameter of the sinotubular junction, mm	32,49	36,16	33,51	0,022
Средняя величина диаметра дуги аорты, мм / Mean junction diameter of the aortic arch, mm	29,62	31,85	31,82	0,321
Средняя величина диаметра перешейка аорты, мм / Mean diameter of the aortic isthmus, mm	16,58	20,50	17,43	0,124
Средняя величина диаметра нисходящей аорты, мм / Mean diameter of the descending aorta, mm	21,72	24,14	23,19	0,023
Средняя величина ударного объема, мл / Average stroke volume, mL	64,35	67,56	72,65	0,382
Средняя величина ударного индекса, мл/м² / Mean stroke volume index, mL/m²	34,04	35,53	38,53	0,241
Средняя величина сердечного индекса, л/мин/м² / Mean cardiac index, L/min/m²	2,459	2,570	2,911	0,181

Средняя величина толщины задней стенки ЛЖ, мм / Mean thickness of the LV posterior wall, mm	11,41	12,06	12,26	0,240
Средняя величина степени АН / Mean grade of the AI	1,26	1,56	1,5	0,181
Средняя величина площади АК, см^2 / Mean area of the AV, cm^2	0,764	0,798	0,904	0,232
Средняя скорость кровотока над АК, м/с / Mean aortic velocity, m/s	4,387	4,558	4,301	0,494
Средняя величина пикового градиента над АК, м/с / Average peak of the aortic velocity, m/s	81,69	87,66	80,46	0,509
Средняя величина градиента над АК, мм рт. ст. / Mean gradient of the AV, mm Hg	48,81	54,91	51,88	0,273
Наличие ЛГ / PH, n (%)	4/68 (5,88)	8/55 (14,55)	4/62 (6,45)	0,177
ХСН III–IV ФК / CHF of FC III–IV (NYHA), n (%)	24/70 (34,29)	32/57 (56,14)	36/61 (59,02)	0,008
ХБП (с или без диализа) / CKD (with or without dialysis), n (%)	4/70 (5,71)	11/57 (19,3)	4/62 (6,45)	0,021
Окклюзия или стеноз ствола ЛКА более 50% / LCA trunk occlusion or stenosis greater than 50%, n (%)	9/64 (14,06)	4/52 (7,69)	4/58 (6,9)	0,444
Окклюзия или стеноз одной или более КА / Occlusion or stenosis of one or more CorA, n (%)	17/64 (26,56)	13/52 (25)	10/60 (16,67)	0,378
Окклюзия или стеноз БЦС или стеноз более 70% СА / Occlusion or stenosis of the BCT or stenosis of more than 70% of the CarA, n (%)	5/68 (7,35)	4/55 (7,27)	4/58 (6,9)	0,995
Гемодинамически значимый измененный кровоток на БЦС / Hemodynamically significant altered blood flow on the BCT, n (%)	13/68 (19,12)	11/55 (20)	14/58 (24,14)	0,770
Наличие АГ/ АН, n (%)	52/70 (74,29)	47/57 (82,46)	42/62 (67,74)	0,183
Наличие СД / DM, n (%)	7/70 (10)	10/57 (17,54)	8/62 (12,9)	0,457
Наличие ХОБЛ / COPD, n (%)	12/70 (17,14)	11/57 (19,3)	16/62 (25,81)	0,457
Наличие ФП / AF, n (%)	17/70 (24,29)	18/57 (31,58)	20/62 (32,26)	0,543
ТИА в анамнезе / History of TIA, n (%)	4/70 (5,71)	1/57 (1,75)	2/61 (3,28)	0,491
ОНМК в анамнезе / History of acute CVA, n (%)	3/70 (4,29)	4/57 (7,02)	7/62 (11,29)	0,306
Наличие аневризмы ЛЖ / LV aneurysm, n (%)	0	0	2/62 (3,23)	0,126
Наличие расширения дуги аорты / Aortic arch dilation, n (%)	0	2/57 (3,51)	1/62 (1,61)	0,290
Наличие аневризмы корня аорты / Aortic root aneurysm, n (%)	5/70 (7,14)	5/57 (8,77)	5/62 (8,06)	0,944
Наличие острого расслоения аорты 1-го типа / Acute type 1 aortic dissection, n (%)	0	0	1/62 (1,61)	0,357
Наличие хронического расслоения аорты 1-го типа / Chronic type 1 aortic dissection, n (%)	0	0	1/62 (1,61)	0,290
Наличие острого расслоения аорты 2-го типа / Acute type 2 aortic dissection, n (%)	1/70 (1,43)	0	1/62 (1,61)	0,643
Наличие хронического расслоения аорты 2-го типа / Chronic type 2 aortic dissection, n (%)	1/70 (1,43)	0	1/62 (1,61)	0,643
Операция на абдоминальном отделе аорты и артериях нижних конечностях в анамнезе / History of abdominal aortic and lower extremity arterial surgery, n (%)	1/70 (1,43)	2/57 (3,51)	1/62 (1,61)	0,681
ТБКА со стентированием / PTCA with stenting, n (%)	4/69 (5,80)	3/57 (5,26)	4/62 (6,45)	0,962
ИМ в анамнезе / History of MI, n (%)	5/70 (7,14)	7/57 (12,28)	2/62 (3,23)	0,169
Онкологическое заболевание в анамнезе / History of cancer, n (%)	7/70 (10)	7/57 (12,28)	4/62 (6,45)	0,549
КХО в анамнезе с открытием перикарда / Cardiac surgery with a history of pericardial reopening, n (%)	5/70 (7,14)	2/57 (3,51)	1/62 (1,61)	0,274
Имплантация ЭКС в анамнезе / History of pacemaker implantation, n (%)	0	4/57 (7,02)	0	0,008
Наличие МС / MS, n (%)	5/62 (7,69)	6/56 (10,71)	5/59 (8,47)	0,430
Наличие АС / AS, n (%)	58/65 (89,23)	52/57 (91,23)	52/62 (83,87)	0,436

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; АК – аортальный клапан; АН – аортальная недостаточность; АС – аортальный стеноз; БЦС – брахиоцефальный ствол; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарная артерия; КХО – кардиохирургическая операция; ЛГ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ЛКА – левая коронарная артерия; МС – митральный стеноз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СА – сонная артерия; СД – сахарный диабет; СТС – синотубулярное соединение; ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭКС – электрокардиостимулятор; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*

Note: *AF – atrial fibrillation; AH – arterial hypertension; AI – aortic insufficiency; AS – aortic stenosis; AV – aortic valve; BCT – brachiocephalic trunk; BMI – body mass index; CarA – carotid artery; CorA – coronary arteries; CHF – chronic heart failure; CKD – chronic kidney disease; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CVA – acute cerebrovascular accident; DM – diabetes mellitus; FC – functional class; HR – heart rate; LCA – left coronary artery; LV – left ventricle; MI – myocardial infarction; MS – mitral stenosis; NYHA – New-York Heart Association; PH – pulmonary hypertension; PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty; TIA – transient ischemic attack.*

группы сравнивали по креатинину. Среднее значение данного параметра в трех группах составило 100,7 ± 27,3 мкмоль/л. Группы по данному параметру не различались.

Доля больных онкологией в анамнезе составила 7/70 (10%) в группе Озаки, 7/57 (12%) в группе протезирования биоклапаном и 4/62 (6,42%) в группе протезирования механическим клапаном. Инфаркт миокарда в анамнезе в зависимости от типа операции составил 5/70 (7,14%) в группе Озаки, 7/57 (12,28%) в группе биоклапанов и 2/62 (3,23%) в группе механических клапанов (p = 0,169). Больные с операцией в анамнезе на абдоминальном отделе аорты и/или артериях нижних конечностей составили 1/70 (1,43%) в группе Озаки, 2/57 (3,51%) в группе биоклапанов и 1/62 (1,6%) в группе механических клапанов (p = 0,681). Пациенты со стентированием коронарных артерий в анамнезе составили 4/69 (5,8%) в группе Озаки, 3/57 (5,26%) в группе биоклапанов и 4/62 (6,45%) в группе механических клапанов, результат в группах достоверно не различался (p = 0,962).

Диаметр фиброзного кольца аортального клапана составил 21,09 ± 3,54 мм (операция Озаки), 22,62 ± 2,97 мм (протезирование биоклапаном) и 23,32 ± 3,00 мм (протезирование механическим клапаном), достоверно ниже данный параметр был в группе вмешательства Озаки (p ≤ 0,05). По результату пикового (p = 0,509) и среднего (p = 0,273) градиентов группы между собой не различались. Исходя из приведенных предоперационных параметров и анамнестических данных, группы можно считать сравнимыми между собой. (см. табл. 1).

Длительность искусственного кровообращения составила 113,97 ± 29,58 мин в группе Озаки, 114,32 ± 59,14 мин в группе имплантации биологического клапана и 120,32 ± 48,99 мин в группе имплантации механического клапана; статистически достоверной разницы между группами не установлено (p = 0,715). Интраоперационная кровопотеря в группах была сопоставимой (p = 0,252), среднее значение составило 771,95 мл.

По сопутствующему коронарному шунтированию группы также достоверно не различались (p = 0,641; рис. 1).

Наиболее часто экзопротезирование восходящего отдела аорты выполнено больным, перенесшим операцию Озаки. Однако результаты статистически значимо не различались между группами (p = 0,406).

В госпитальном периоде величины пикового градиента для групп операции Озаки, протезирования биологическим и механическим клапанами составили 21,01 ± 13,22, 24,75 ± 12,85 и 31,91 ± 12,39 мм рт. ст. соответственно. Достоверное различие отмечено при сравнении Озаки и механического клапана (p < 0,001) и биологического с механическим (p = 0,007). Из 62 больных с протезированием механическим клапаном 33 операция выполнена при фиброзном кольце аортального клапана ≤ 21 мм (у 9 больных ≤ 19 мм, у 3 пациентов ≤ 20 мм, у 20 больных ≤ 21 мм). У 20/33 больных из данной когорты протезирование проведено механическим клапаном «МедИнж». Количество больных с фиброзным кольцом аортального клапана ≤ 18 мм составило 1. Полученные нами результаты градиента на аортальном клапане в группе имплантации механического клапана соответствуют данным других исследований (протез № 19 – 35 ± 7 мм рт. ст., протез № 21 – 29 ± 9 мм рт. ст.) [12]. По остальным параметрам группы между собой не различались (табл. 2).

Госпитальная летальность в трех группах представлена на рис. 2.

В среднем через 6 ≤ 20 мес. после операции мы повторно исследовали больных методом ЭхоКГ. В среднесрочном периоде аортальная недостаточность 3-й степени в группе Озаки отмечена у 4 больных. В группах протезирования аортального клапана аортальную недостаточность 2-й степени мы наблюдали у 7 больных. Пиковый градиент в среднесрочном периоде достоверно различался между группами операции Озаки и протезирования механическим клапаном (p = 0,013). Различие среднего градиента в среднесрочном периоде пред-

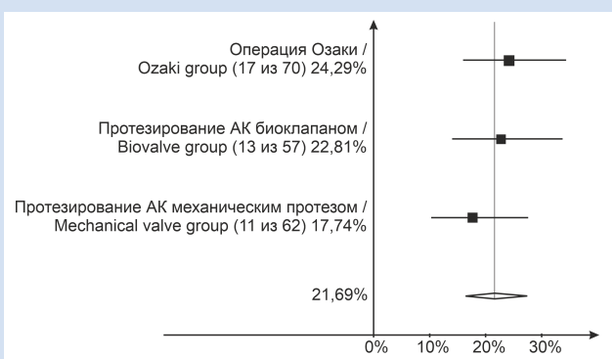


Рисунок 1. Частота коронарного шунтирования в группах (p = 0,641)
Примечание: *АК – аортальный клапан.*
Figure 1. Frequency of coronary artery bypass grafting in groups (p = 0,641)

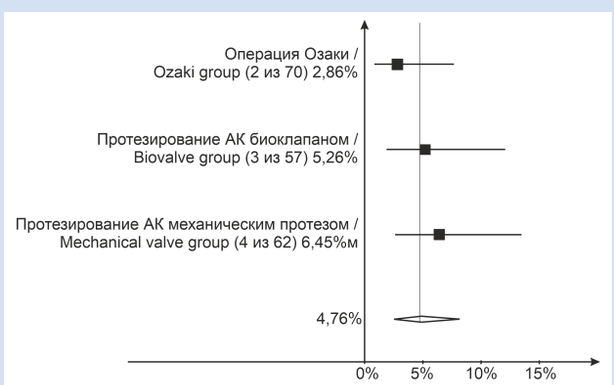


Рисунок 2. Госпитальная летальность в зависимости от типа операции
Примечание: *АК – аортальный клапан.*
Figure 2. In-hospital mortality by type of surgery

ставлено в табл. 3. Летальность для трех групп составила 6/189 3,17% (95% доверительный интервал 1,5–6,07, p = 0,172) (см. табл. 3). Случаев митральной и аортальной недостаточности 4-й степени не обнаружено (табл. 4)

Обсуждение

В хирургической практике замена аортального клапана с использованием аутологичного перикарда впервые выполнена C. Duran и коллегами [9–11, 13]. Исследователи, оценив результаты хирургического лечения 51 пациента, сообщили, что 5-летняя выживаемость после данной процедуры составила 85%, при этом 73% пациентов не требовалось повторное вмешательство [9, 10]. Метод Дюрана характеризуется использованием только аутологичного перикарда, что приводит к увеличению длительности операции [9, 11]. В отличие от Дюрана хирург Озаки создал специальные шаблоны для изготовления неоклапанов, что значительно упростило и стандартизировало процедуру [10, 11]. В первом исследовании, проведенном S. Ozaki и

Таблица 2. Общие показатели в группах в госпитальном периоде
Table 2. General parameters in the groups in the hospital period

Показатель / Parameter	Всего / Total, n	Пациенты / Patients, n (%)	95% ДИ / CI		p
			от / from	до / to	
Госпитальная летальность / In-hospital mortality	189	9 (4,76)	2,57	8,17	0,612
30-дневная летальность / 30-day mortality	189	8 (4,23)	2,20	7,48	0,562
Послеоперационный ИМ / Postoperative MI	189	7 (3,70)	1,84	6,78	0,097
Выпот в перикард / Pericardial effusion	188	47 (25,00)	19,46	31,25	0,248
Диастаз грудины / Sternal diastasis	189	6 (3,17)	1,50	6,07	0,258
Рестернотомия из-за кровотечения / Resternotomy for bleeding	189	7 (3,70)	1,84	6,78	0,487
Послеоперационные ТИА / Postoperative TIA	188	2 (1,06)	0,33	2,93	0,128
Послеоперационный инсульт / Postoperative stroke	187	4 (2,14)	0,87	4,62	0,691
Синусовый ритм после операции / Sinus rhythm after surgery	188	165 (87,77)	82,82	91,65	0,108
Временный ЭКС после операции / Temporary pacemaker after surgery МН после операции / MI after intervention АН 1–2 степени после операции / AI 1–2 grade after intervention	189 163 166	16 (8,47) 100 (61,35) 99 (59,64)	5,33 54,04 52,37	12,75 68,28 66,60	0,727 0,341 < 0,001
ТН 1–2 степени после операции / TI 1–2 grade after intervetion	161	123 (76,40)	69,74	82,17	0,389

Примечание: *АН – аортальная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МН – митральная недостаточность; ТИА – транзиторные ишемические атаки; ТН – трикуспидальная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор.*
Note: *AI – aortic insufficiency; CI – confidence interval; MI – myocardial infarction; MI – mitral insufficiency; TI – tricuspid insufficiency; TIA – transient ischemic attacks.*

Таблица 3. Отдаленные результаты среднего и пикового градиента на аортальном клапане, летальности в группах исследования
Table 3. Mean and peak gradients on the aortic valve, and mortality in the study groups in the long-term follow-up period

Показатель / Parameter	Операция Озаки / Ozaki procedure	Протезирование биологическим клапаном / Biovalve group	Протезирование механическим клапаном / Mechanical valve group	p_1 против p_2 / p_1 versus p_2	p_1 против p_3 / p_1 versus p_3	p_2 против p_3 / p_2 versus p_3
Летальность / Mortality	189	6	3,17	1,50	6,07	0,172
Среднее значение среднего градиента на АК, мм рт. ст. / Average of mean gradient of AV, mm Hg	9,08	19,56	15,68	0,051	0,015	0,432
Среднее значение пикового градиента на АК, м/с / Average peak of the aortic velocity, м/s	18,98	32,69	30,43	0,063	0,013	0,742
Среднее значение площади АК, см^2 / Average area of the AV, cm^2	2,27	1,17	1,56	0,024	0,054	0,209
Дисфункция протеза / Prosthesis dysfunction, n (%)	6/30 (20)	1/27 (3,7)	0	0,068	0,023	0,529

Примечание: *p_1 против p_2 – достоверность различий среднего при сравнении данных для операции Озаки и протезирования биоклапаном; p_1 против p_3 – достоверность различий среднего при сравнении данных для операции Озаки и протезирования механическим клапаном; p_2 против p_3 – достоверность различий среднего при сравнении данных для протезирования биологическим и механическим протезом; АК – аортальный клапан.*
Note: *p_1 versus p_2 – reliability of differences in the mean values when comparing data of the Ozaki group and the Biovalve group; p_1 versus p_3 – reliability of differences in the mean values when comparing data of the Ozaki group and the Mechanical valve group; p_2 versus p_3 – reliability of differences in the mean values when comparing data of the Biovalve group and the Mechanical valve group; AV – aortic valve.*

соавт., показанием к операции были диаметр корня аорты ≤ 21 мм и отказ больного от механического клапана. В последующих сообщениях авторы расширили показания к операции, включив в их число тяжелый аортальный стеноз, аортальную регургитацию и инфекционный эндокардит [11]. В качестве противопоказаний исследователи рассматривают повторные операции на аортальном клапане и облучение грудной клетки в анамнезе [11]. При анализе 30 пациентов, оперированных методом Озаки, O. Reuthebuch и соавт. отметили, что размер неостворок клапана варьировал в пределах от 23 до 35 мм [14]. Среднее время ишемии миокарда и искусственного кровообращения для данной операции составило 95,43 ± 22,96 и 118,63 ± 40,65 мин соответственно [14], данные показатели соответствуют нашим результатам. Аналогичные результаты приводят S. Ozaki и соавт. [15]. В нашей работе при имплантации механического клапана продолжительность искусственного кровообращения составила 120 ± 48 мин, что соответствует результатам других исследований [12]. С.Т. Энгиноев и коллеги, исследуя 224 больных в отдаленном периоде имплантации механического протеза «МедИнж-2», сообщили, что длительность операции и искусственного кровообращения составила 165 (150–190) и 92 (79–112) мин [12]. Е.В. Россейкин и соавт., сравнив результаты выполнения операции Озаки с мини- и полной стернотомией (по 30 пациентов в каждой группе), отметили значительно большую продолжительность искусственного кровообращения в группе мини-доступа [16]. В своем небольшом (9 случаев) опыте применения мини-стернотомии D.H. Nguyen и соавт. установили преимущество мини-стернотомии в отношении сокращения времени послеоперационной вентиляции легких и, следовательно, более раннего перевода пациента из отделения кардиореанимации [17].

Таблица 4. Случаи аортальной, митральной и трикуспидальной недостаточности в группах исследования в среднесрочном периоде наблюдения
Table 4. Cases of aortic, mitral, and tricuspid insufficiency in the groups in the medium-term follow-up period

Показатель / Parameter	Всего / Total, n	Пациенты / Patients, n (%)	95% ДИ / CI от / from	95% ДИ / CI до / to	p
МН / MI	81	67 (82,72)	74,12	89,25	0,753
1 ст.	64	34 (53,13)	41,75	64,25	0,873
2 ст.	64	14 (21,88)	13,75	32,23	0,533
3 ст.	63	2 (3,17)	0,99	8,53	0,109
4 ст.	63	0 (0)	0,04	5,69	–
АН / AI	81	60 (74,07)	64,47	82,13	< 0,001
1 ст.	64	28 (43,75)	32,82	55,18	0,03
2 ст.	64	8 (12,50)	6,64	21,25	0,043
3 ст.	64	5 (7,81)	3,52	15,24	0,011
4 ст.	64	0 (0)	0,04	5,60	–
ТН / TI 1–2 ст.	79	63 (79,75)	70,62	86,94	0,72

Примечание: *АН – аортальная недостаточность; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; МН – митральная недостаточность; ТИА – транзиторные ишемические атаки; ТН – трикуспидальная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор.*
Note: *AI – aortic insufficiency; CI – confidence interval; MI – myocardial infarction; MI – mitral insufficiency; TI – tricuspid insufficiency; TIA – transient ischemic attacks.*

Другим важным вопросом реконструкции аортального клапана остается тактика действий хирурга при двустворчатых аортальных клапанах [18, 19]. Движение створок бикуспидального аортального клапана значительно отличается от биомеханики трехстворчатого аортального клапана [18]. Учитывая эти особенности, S. Ozaki и соавт. рекомендуют трикуспидализацию двухстворчатого аортального клапана [18, 19]. Значение среднего градиента в группе Озаки в госпитальном периоде в нашем исследовании составило 10,67 ± 7,15 мм рт. ст., что согласуется с результатами других исследователей [11, 14]. Средний градиент после операции Озаки был достоверно ниже по сравнению с таковым при механическом клапане, в то же время при сравнении с биоклапанами разницы не определено (табл. 3). Это не согласуется с данными исследования Е.В. Россейкина и соавт., согласно которым после операции Озаки средний и пиковый градиент давления на аортальном клапане был ниже по сравнению с каркасными биопротезами [20]. В послеоперационном периоде (3 мес. наблюдения) по данным O. Reuthebuch и соавт. средний градиент в группе пациентов после операции Озаки составил 6,57 ± 3,53 мм рт. ст. [14]. Аналогичные данные сообщили немецкие хирурги: средний градиент после операции Озаки в среднесрочном периоде (11,2 ± 4,8 мес.) составил 6,8 ± 2,9 мм рт. ст. [6]. Средний градиент на аортальном клапане в среднесрочном периоде в нашем исследовании составил 9,0 ± 7,0 мм рт. ст. (см. табл. 3). Интересными являются результаты измерения среднего градиента при узком корне аорты после операции Озаки [21–23]. По данным многоцентрового исследования, средний градиент после проведенной операции Озаки пациентам с узким корнем аорты составил 7,3 ± 3,5 мм рт. ст. [7]. Некоторые исследователи считают необходимым при узком корне аорты выполнять расширяющие процедуры с использованием методик Nicks или Manouguian [21, 22]. В представленной нами работе расширение фиброзного кольца при узком корне аорты не было выполнено.

В госпитальном периоде пиковый градиент после операции Озаки снизился с 81,7 ± 32,5 до 21,01 ± 13,22 мм рт. ст. Через 6 мес. после операции значение пикового градиента составило 18,98 ± 16,17 мм рт. ст., что соответствует результатам японских исследователей [11]. По данным авторов, через неделю после операции пиковый градиент составил 19,5 ± 10,3 мм рт. ст., а через 8 лет снизился до 15,2 ± 6,3 мм рт. ст. [11].

По данным M. Krane и соавт., 30-дневная летальность после операции Озаки составляет 1% [24], что согласуется с представленными нами данными. В нашей когорте больных госпитальная летальность после операции Озаки составила 2,88%. Показатели госпитальной летальности при протезировании аортального клапана механическими и биологическими протезами составили 5,26 и 6,45% (см. рис. 2). Аналогичные результаты летальности при имплантации механических клапанов представил коллектив авторов во главе с С.Т. Энгиноевым: за период наблюдения 48 (20–80) мес. в группе из 224 больных зарегистрировано 19 летальных случаев [12]. Основными причинами летальности в группах протезирования в нашем исследовании стали нарушение ритма и проводимости, послеоперационное гипокоагуляционное кровотечение, полиорганная недостаточность, острый инфаркт миокарда и тампонада сердца с последующим кардиогенным шоком. У двух больных в группе протезирования летальность связана с эпидемией COVID-19. У одного больного после операции Озаки летальность была обусловлена ранним эндокардитом неоклапанов.

F. Mourad и соавт. сообщили, что за период наблюдения 11,2 ± 4,8 мес. после неокуспидизации аортального клапана у 81,4% пациентов отсутствовала регургитация, у 8 из 48 отмечена легкая (0–1) степень [6]. В нашем наблюдении в группе Озаки было 4 больных с аортальной недостаточностью в среднесрочном периоде. Один пациент изначально был оперирован в другой клинике. У троих больных, которых мы оперировали в нашей клинике, предикторами аортальной недостаточности можно считать выполнение данной процедуры при диаметре фиброзного кольца аортального клапана ≥ 25 мм, отрыв створок в области комиссур и несоблюдение больными рекомендаций по профилактике инфекционного эндокардита. Основным хирургическим вмешательством для данной когорты больных являлись замена корня и восходящего отдела гомографтом и репротезирование. Подробнее о повторных вмешательствах после операции Озаки мы сообщили в серии клинических наблюдений [25]. По данным немецких исследователей, за 24 мес. свобода от регургитации после операции Озаки составляет 92,1% [24].

В среднесрочном периоде в группах протезирования мы наблюдали недостаточность аортального клапана 2-й степени у 7 больных (у 1 пациента в группе биологического и 6 больных в группе механического протеза). По данным ЭхоКГ, основной причиной недостаточности аортального клапана в группе механических клапанов стала дисфункция клапана. Двум больным, перенесшим протезирование клапана из-за расширения восходящего отдела аорты, через 4 года выполнено повторное вмешательство. Больному с механическим клапаном проведена операция Бенталла, пациенту с биологическим протезом – репротезирование гомографтом.

По данным литературы, общая выживаемость через 2 года после операции Озаки составляет 98,1%. В нашем наблюдении летальность в среднесрочном периоде составила 3,17%, исследуемые группы по данному параметру не различались. S. Ozaki и соавт. сообщают, что свобода от летальности, частота повторных вмешательств и аортальная недостаточность через 118 мес. составляют 85,5, 4,2 и 7,3% соответственно [11]. Интерес представляют данные многоцентрового исследования, в котором сравнивали результаты операции Озаки и работу нормального физиологического аортального клапана. Авторы не отметили статистически значимой разницы между группами по основным послеоперационным градиентам и площади эффективного отверстия [26–28].

Заключение

Операцию Озаки рекомендуется выполнять при диаметре фиброзного кольца аортального клапана ≤ 25 мм. По среднему и пиковому градиенту в госпитальной и среднесрочной перспективе неокуспидизация аортального клапана существенно превосходит замену аортального клапана механическими и биологическими протезами. Наиболее частой причиной выраженной аортальной недостаточности в группе Озаки являются отрыв хорд и инфекционный эндокардит. Аортальная недостаточность второй степени в группе механических клапанов наблюдалась преимущественно из-за дисфункции протеза. Летальность в ближайшем и среднесрочном периоде в группах достоверно не отличалась. Повторное вмешательство чаще отмечено среди лиц, перенесших операцию Озаки. Необходимо дальнейшее исследование влияния операции Озаки на риск возникновения аортальной регургитации и инфекционного эндокардита.

Конфликт интересов

Р.М. Исаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Н. Комаров заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.И. Ткачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Соборов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.У. Нормурадов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Торчинский заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Б. Панеш заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Д. Намиот заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

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

Комаров Роман Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3904-6415

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

Соборов Марк Алексеевич, кандидат медицинских наук доцент 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** 0000-0002-8387-0524

Нормурадов Акмаль Улугбекович, аспирант федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1300-5981

Торчинский Николай Викторович, кандидат медицинских наук доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3835-0842

Панеш Елена Батырбиевна, студентка 5-го курса института клинической медицины 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** 0009-0002-4132-2113

Намиот Евгения Дмитриевна, студентка 6-го курса института клинической медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3725-6360

Author Information Form

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

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

Tkachev Maxim I., PhD, Assistant Professor, 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

Soborov Mark A., PhD, Associate Professor, Department of Advanced Surgery No. 1, 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** 0000-0002-8387-0524

Normuradov Akmal U., Postgraduate Student at the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1300-5981

Torchinsky Nikolay V., PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, 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** 0000-0003-3835-0842

Panesh Elena B., 5th-year Student at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-4132-2113

Namiot Evgeniya D., 6th-year Student at the Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3725-6360

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

IRM – 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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Joseph J., Naqvi S.Y., Giri J., Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. Am J Med. 2017;130(3):253-263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005.

2. Araque J.C., Greason K.L., Suri R.M., Holmes D.R., Rihal C.S., Reeder G.S., Bresnahan J.F., Nkomo V.T., Mathew V. The Role of Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients With Aortic Valve Stenosis and Society of Thoracic Surgeons Risk of 15% or Higher. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):592-7; discussion 597-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.030.

3. Klein A., Lee K., Gera A., Ports T.A., Michaels A.D. Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. J Interv Cardiol. 2006;19(3):269-75. doi: 10.1111/j.1540-8183.2006.00142.x.

4. Mazine A., El-Hamamsy I. Procedures and Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Adults. Cardiol Clin. 2020;38(1):89-102. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.012.

5. Mittal C.M., Talwar S., Devagourou V., Kothari S.S., Sampath Kumar A. Early results of aortic valve reconstruction with stentless glutaraldehyde treated autologous pericardial valve. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;25:178–182 (). doi: 10.1007/s12055-009-0055-3.

6. Mourad F., Shehada S.E., Lubarski J., Serrano M., Demircioglu E., Wendt D., Jakob H., Benedik J. Aortic valve construction using pericardial tissue: short-term single-centre outcomes. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(2):183-190. doi: 10.1093/icvts/ivy230.

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

8. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;12(4):550-3. doi: 10.1510/icvts.2010.253682.

9. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for ages over 80 years. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014;22(8):903-8. doi: 10.1177/0218492314520748.

10. Sá M.P.B.O., Perazzo Á.M., Zhigalov K., Komarov R., Kadyraliev B., Enginoev S., Ennker J., Popov A.F., Quarto C., Weymann A., Lima R.C. Aortic Valve Neocuspidization with Glutaraldehyde-Treated Autologous Pericardium (Ozaki Procedure) - A Promising Surgical Technique. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(5):610-614. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0304.

11. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):301-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.012.

12. Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Чернов И.И., Джамбиева М.Н., Рамазанова Н.Э., Баев Д.Ю., Хассан М.М., Болурова А.М., Колесников В.Н. Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИнж-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):20-28. doi: 10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28.

13. Комаров Р.Н., Катков А.И., Пузенко Д.В., Одинокова С.Н., Николенко В.Н. Хирургия корня аорты и аортального клапана: история и современность. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019;23(4):9-25. doi: 10.21688/1681-3472-2019-4-9-25.

14. Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14591. doi: 10.4414/smw.2018.14591.

15. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S.,

Takatoh M., Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(6):2379-2387. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.087.

16. Россейкин Е.В., Кобзев Е.Е., Базылев В.В. Операция OZAKI из Мини-доступа. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(3):142-55. doi: 10.33529/ANGI02019319

17. Nguyen D.H., Vo A.T., Le K.M., Vu T.T., Nguyen T.T., Vu T.T., Pham C.V.T, Truong B.Q. Minimally Invasive Ozaki Procedure in Aortic Valve Disease: The Preliminary Results. Innovations (Phila). 2018;13(5):332-337. doi: 10.1097/IMI.0000000000000556.

18. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Reconstruction of bicuspid aortic valve with autologous pericardium--usefulness of tricuspidization. Circ J. 2014;78(5):1144-51. doi: 10.1253/circj.cj-13-1335.

19. Kawase I., Ozaki S., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction of unicuspid aortic valve by tricuspidization using autologous pericardium. Ann Thorac Surg. 2012;94(4):1180-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.016.

20. Россейкин Е.В., Базылев В.В., Батраков П.А., Карнахин В.А., Расторгуев А.А. Непосредственные результаты протезирования створок аортального клапана аутоперикардом по методике Ozaki. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016;20(2):44-48. doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-44-48.

21. Marathe S.P., Chávez M., Sleeper L.A., Marx G., Del Nido P.J., Baird C.W. Modified Ozaki Procedure Including Annular Enlargement for Small Aortic Annuli in Young Patients. Ann Thorac Surg. 2020;110(4):1364-1371. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.025.

22. Базылев В.В., Микуляк А.И., Сластин Я.С. Возможность расширения корня аорты в сочетании с процедурой Озаки. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 60 (4): 337–41. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-337-341.

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

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

25. Энгиноев С.Т., Чернов И.И., Комаров Р.Н., Белов В.А., Арутюнян В.Б., Кадыралиев Б.К., Семагин А.П., Кузнецов Д.В., Зыбин А.А., Исмаилбаев А.М., Абдулмеджидова У.К., Тлисов Б.М., Гамзаев А.Б. Повторные вмешательства на аортальном клапане после Ozaki: серия клинических случаев из четырех центров. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(1):87-92. doi: 10.24060/2076-3093-2023-13-1-87-92.

26. Yamamoto Y., Iino K., Shintani Y., Kato H., Kimura K., Watanabe G., Takemura H. Comparison of Aortic Annulus Dimension After Aortic Valve Neocuspidization With Valve Replacement and Normal Valve. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2017;29(2):143-149. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.11.002.

27. Saisho H., Scharfschwerdt M., Schaller T., Sadat N., Aboud A., Ensminger S., Fujita B. Ex vivo evaluation of the Ozaki procedure in comparison with the native aortic valve and prosthetic valves. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;35(3):ivac199. doi: 10.1093/icvts/ivac199.

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

REFERENCES

1. Joseph J., Naqvi S.Y., Giri J., Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. Am J Med. 2017;130(3):253-263. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.005.

2. Araque J.C., Greason K.L., Suri R.M., Holmes D.R., Rihal C.S., Reeder G.S., Bresnahan J.F., Nkomo V.T., Mathew V. The Role of Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients With Aortic Valve Stenosis and Society of Thoracic Surgeons Risk of 15% or Higher. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):592-7; discussion 597-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.07.030.

3. Klein A., Lee K., Gera A., Ports T.A., Michaels A.D. Long-term mortality, cause of death, and temporal trends in complications after percutaneous aortic balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. J Interv Cardiol. 2006;19(3):269-75. doi: 10.1111/j.1540-8183.2006.00142.x.

4. Mazine A., El-Hamamsy I. Procedures and Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in Adults. Cardiol Clin. 2020;38(1):89-102. doi: 10.1016/j.ccl.2019.09.012.

5. Mittal C.M., Talwar S., Devagourou V., Kothari S.S., Sampath Kumar A. Early results of aortic valve reconstruction with stentless glutaraldehyde treated autologous pericardial valve. Indian J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;25:178–182 (). doi: 10.1007/s12055-009-0055-3.

6. Mourad F., Shehada S.E., Lubarski J., Serrano M., Demircioglu E., Wendt D., Jakob H., Benedik J. Aortic valve construction using pericardial tissue: short-term single-centre outcomes. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;28(2):183-190. doi: 10.1093/icvts/ivy230.

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

8. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011;12(4):550-3. doi: 10.1510/icvts.2010.253682.

9. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Aortic valve reconstruction using autologous pericardium for ages over 80 years. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014;22(8):903-8. doi: 10.1177/0218492314520748.

10. Sá M.P.B.O., Perazzo Á.M., Zhigalov K., Komarov R., Kadyraliev B., Enginoev S., Ennker J., Popov A.F., Quarto C., Weymann A., Lima R.C. Aortic Valve Neocuspidization with Glutaraldehyde-Treated Autologous Pericardium (Ozaki Procedure) - A Promising Surgical Technique. Braz J Cardiovasc Surg. 2019;34(5):610-614. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0304.

11. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S. A total of 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147(1):301-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.012.

12. Enginoev S.T., Ziankou A.A., Chernov I.I., Dzhambieva M.N., Ramazanova N.E., Baev D.Yu., Hassan M.M., Bolurova A.M., Kolesnikov V.N. Immediate and mid-term results of implanting a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position: ten-year experience of one center. Creative surgery and oncology. 2024;14(1):20-28. doi: 10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28. (In Russian)

13. Komarov R.N., Katkov A.I., Puzenko D.P., Odinokova S.N., Nikolenko V.N. Aortic root and aortic valve surgery: History and modernity. Patologiya krovoobrashcheniya i

kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2019;23(4):9-25. doi: 10.21688/1681-3472-2019-4-9-25. (In Russian)

14. Reuthebuch O., Koechlin L., Schurr U., Grapow M., Fassl J., Eckstein F.S. Aortic valve replacement using autologous pericardium: single centre experience with the Ozaki technique. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14591. doi: 10.4414/smw.2018.14591.

15. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Takatoh M., Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(6):2379-2387. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.087.

16. Rosseikin E.V., Kobzev E.E., Bazylev V.V. Minimally invasive Ozaki technique. Angiol Sosud Khir. 2019;25(3):142-55. doi: 10.33529/ANGI02019319. (In Russian)

17. Nguyen D.H., Vo A.T., Le K.M., Vu T.T., Nguyen T.T., Vu T.T., Pham C.V.T, Truong B.Q. Minimally Invasive Ozaki Procedure in Aortic Valve Disease: The Preliminary Results. Innovations (Phila). 2018;13(5):332-337. doi: 10.1097/IMI.0000000000000556.

18. Ozaki S., Kawase I., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Takatoh M., Hagiwara S., Kiyohara N. Reconstruction of bicuspid aortic valve with autologous pericardium--usefulness of tricuspidization. Circ J. 2014;78(5):1144-51. doi: 10.1253/circj.cj-13-1335.

19. Kawase I., Ozaki S., Yamashita H., Uchida S., Nozawa Y., Matsuyama T., Takatoh M., Hagiwara S. Aortic valve reconstruction of unicuspid aortic valve by tricuspidization using autologous pericardium. Ann Thorac Surg. 2012;94(4):1180-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.016.

20. Rosseykin E., Bazylev V., Batrakov P., Karnakhin V., Rastorguev A. Immediate results of aortic valve reconstruction by using autologous pericardium (Ozaki procedure). Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2016;20(2):44-48. doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-44-48. (In Russian)

21. Marathe S.P., Chávez M., Sleeper L.A., Marx G., Del Nido P.J., Baird C.W. Modified Ozaki Procedure Including Annular Enlargement for Small Aortic Annuli in Young Patients. Ann Thorac Surg. 2020;110(4):1364-1371. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.025.

22. Bazylev V.V., Mikulyak A.I., Slastin Ya.S. Possibility of the aortic root expansion combined with the Ozaki procedure. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018; 60 (4): 337–41. doi: 10.24022/0236-2791-2018-60-4-337-341. (In Russian)

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

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

25. Enginoev S.T., Chernov I.I., Komarov R.N., Belov V.A., Arutyunyan V.B., Kadyraliev B.K., Semagin A.P., Kuznetsov D.V., Zybin A.A., Ismailbaev A.M., Abdulmedzhidova U.K., Tlisov B.M., Gamzaev A.B. Aortic Valve Reinterventions after Ozaki: Clinical Case Series from Four Centers. Creative surgery and oncology. 2023;13(1):87-92. doi: 10.24060/2076-3093-2023-13-1-87-92. (In Russan)

26. Yamamoto Y., Iino K., Shintani Y., Kato H., Kimura K., Watanabe G., Takemura H. Comparison of Aortic Annulus Dimension After Aortic Valve Neocuspidization With Valve Replacement and Normal Valve. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2017;29(2):143-149. doi: 10.1053/j.semtcvs.2016.11.002.

27. Saisho H., Scharfschwerdt M., Schaller T., Sadat N., Aboud A., Ensminger S., Fujita B. Ex vivo evaluation of the Ozaki procedure in comparison with the native aortic valve and prosthetic valves. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2022;35(3):ivac199. doi: 10.1093/icvts/ivac199.

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

Для цитирования: *Исаев Р.М., Комаров Р.Н., Ткачев М.И., Соборов М.А., Нормурадов А.У., Торчинский Н.В., Панеш Е.Б., Намиот Е.Д. Оценка результатов неокуспидизации аортального клапана аутоперикардом по методике Озаки в хирургии корня аорты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 179-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-179-190*

To cite: *Isaev R.M., Komarov R.N., Tkachev M.I., Soborov M.A., Normuradov A.U., Torchinsky N.V., Panesh E.B., Namiot E.D. Evaluation of the results of aortic valve neocuspidization with autologous pericardium using the Ozaki technique in aortic root surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 179-190. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-179-190*

УДК 616-092
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-13-191-203
ONLINE

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ПРИЗНАКИ НОРМАЛЬНЫХ И ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК АОРТЫ КРЫСЫ

В.А. Кошелев, Л.А. Богданов, Р.А. Мухамадияров, А.И. Лазебная, А.Д. Степанов, 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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные положения

• Принципиальным признаком, отличающим нормальные эндотелиальные клетки от дисфункциональных, является их ориентация вдоль направления потока крови при отсутствии цитоплазматических или мембранных дефектов.

• Основными признаками дисфункциональных эндотелиальных клеток являются шарообразная форма (свидетельствующая о потере клеточной ориентации вдоль направления потока крови), вакуолизация цитоплазмы, нарушение целостности плазматической мембраны, снижение контрастности между ядром и цитоплазмой и частичное открепление эндотелиальной клетки от базальной мембраны.

• Состояние органелл (митохондрий, пластинчатого комплекса и эндоплазматической сети) и нарушения целостности базальной мембраны не являются чувствительными или специфичными признаками дисфункциональных эндотелиальных клеток в сравнении с вышеуказанными.

Цель	Анализ электронно-микроскопических признаков нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток на примере нисходящей части аорты крысы (характеризующейся ламинарным потоком крови).
Материалы и методы	Исследование проведено на 5 самцах крыс Wistar (возраст ~6 мес., масса тела ~500 г). Фрагменты нисходящей части аорты фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде и постфиксировали в 1% солевом растворе тетраоксида осмия с 1,5% феррицианидом калия, инкубировали с 1% тиокарбогидразидом, окрашивали в 2% водном растворе тетраоксида осмия, контрастировали в 1% фосфорно-вольфрамовой кислоте, окрашивали 2% триацетатом гадолиния, обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, изопропаноле и ацетоне и пропитывали в смеси ацетона и эпоксидной смолы, а затем в чистой эпоксидной смоле Araldite 502 с ее последующей полимеризацией. После шлифовки и полировки образцы аорт были контрастированы цитратом свинца, напылены углеродом и визуализированы посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах.
Результаты	Электронно-микроскопический анализ позволил выделить три основных морфотипа нормальных эндотелиальных клеток: 1) вытянутая вдоль направления потока крови форма и продолговатое ядро; 2) полукруглая форма и овальное, круглое, бобовидное или полиморфное ядро с менее выраженной, но ясно видимой ориентацией вдоль направления потока крови; 3) крупное ядро и еще менее выраженная, но видимая ориентация вдоль направления потока крови. Базальная мембрана нормальных эндотелиальных клеток часто содержала различные дефекты. Дисфункциональные эндотелиальные клетки также имели несколько морфотипов, которые характеризовались сочетанием следующих признаков: приобретение шаровидной формы и потеря ориентации клетки вдоль направления потока крови, вакуолизация цитоплазмы, нарушение целостности плазматической мембраны, снижение контрастности между ядром и цитоплазмой и частичное открепление эндотелиальной клетки от базальной мембраны. При этом в дисфункциональных эндотелиальных клетках зачастую не наблюдалось выраженного изменения структуры органелл или прилегающей к ним базальной мембраны.
Заключение	Сохранение ориентации эндотелиальных клеток вдоль направления потока крови свидетельствует об их нормальном фенотипе при отсутствии иных

Для корреспонденции: *Владислав Александрович Кошелев, vladkoshelev80@gmail.com; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Vladislav A. Koshelev, vladkoshelev80@gmail.com; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

признаков дисфункциональных эндотелиальных клеток (вакуолизации цитоплазмы, нарушения целостности плазматической мембраны, снижения контрастности между ядром и цитоплазмой и частичного открепления эндотелиальной клетки от базальной мембраны).

Ключевые слова Эндотелиальные клетки • Дисфункция эндотелия • Электронная микроскопия • Эндотелиальная механотрансдукция • Эндотелиальный гликокаликс • Базальная мембрана

Поступила в редакцию: *21.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *24.09.2024;* ***принята к печати:*** *17.10.2024*

ELECTRON MICROSCOPY SIGNS OF NORMAL AND DYSFUNCTIONAL RAT AORTIC ENDOTHELIUM

V.A. Koshelev, L.A. Bogdanov, R.A. Mukhamadiyarov, A.I. Lazebnaya, 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

• A fundamental distinguishing feature of normal endothelial cell morphotypes from pathological ones is their preserved orientation along the direction of blood flow in the absence of cytoplasmic or membrane defects.

• The main characteristics of dysfunctional endothelial cells include a spherical shape (indicating a loss of cellular orientation along the direction of blood flow), the presence of large vacuoles within the cell, cytoplasmic vacuolization, impaired plasma membrane integrity, reduced contrast between the nucleus and cytoplasm, and partial detachment of the endothelial cell from the basement membrane.

• The condition of organelles (mitochondria, Golgi complex, and endoplasmic reticulum) and impaired basement membrane integrity are not sensitive or specific markers of dysfunctional endothelium compared to the aforementioned features.

Aim To analyze the electron microscopic features of normal and dysfunctional endothelium using the descending aorta of rats (characterized by laminar blood flow).

Methods The study was conducted on 5 male Wistar rats (age ≈ 6 months, body weight ≈ 500 g). The extracted aortas were chemically fixed in 2.5% glutaraldehyde, post-fixed in 1% osmium tetroxide solution with 1.5% potassium ferrocyanide, incubated with 1% thiocarbohydrazide, stained in 2% aqueous osmium tetroxide solution, contrasted in 1% phosphotungstic acid, stained with 2% gadolinium triacetate, dehydrated in ascending concentrations of ethanol, isopropanol, and acetone, embedded in a mixture of acetone and epoxy resin, and then in pure Araldite 502 epoxy resin, followed by its polymerization. After grinding and polishing, the aorta samples were contrasted with lead citrate, coated with carbon, and visualized using backscattered scanning electron microscopy.

Results Electron microscopic analysis identified three main morphotypes of normal endothelial cells: 1) elongated shape along the direction of blood flow and an elongated nucleus; semicircular shape with an oval, round, kidney-shaped, or polymorphic nucleus with a less pronounced but clearly visible orientation along the direction of blood flow; 3) large nucleus with an even less pronounced but visible orientation along the direction of blood flow. The basement membrane of normal endothelial cells often contained various defects. Dysfunctional endothelium also exhibited several morphotypes, characterized by different combinations of the following features: spherical shape and loss of cell orientation along the direction of blood flow, presence of large vacuoles within the cell, cytoplasmic vacuolization, disruption of plasma membrane integrity, reduced contrast between the nucleus and cytoplasm, and partial detachment of the endothelial cell from the basement membrane. However, pronounced changes in the structure of organelles or the adjacent basement membrane were often not observed in dysfunctional endothelial cells.

Conclusion	The preservation of orientation along the direction of blood flow indicates a normal phenotype of endothelial cells in the absence of other signs of dysfunctional endothelium (vacuoles within the cytoplasm, cytoplasmic vacuolization, disruption of plasma membrane integrity, reduced contrast between the nucleus and cytoplasm, and partial detachment of the endothelial cell from the basement membrane).
Keywords	Endothelial cells • Endothelial dysfunction • Electron microscopy • Endothelial mechanotransduction • Endothelial glycocalyx • Basement membrane

Received: *21.08.2024;* ***received in revised form:*** *24.09.2024;* ***accepted:*** *17.10.2024*

Список сокращений

ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Поддержание внутрисосудистого гомеостаза и физиологического функционирования сосудистой стенки в значительной степени регулируется эндотелием, который обеспечивает атромбогенное течение крови по кровеносным сосудам, надлежащий баланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, а также избирательную проницаемость внутренней оболочки сосудов (интимы) для ионов и питательных веществ и их непроницаемость для липидов [1, 2]. При различных нарушениях гомеостаза циркулирующей крови (дислипидемии, гипергликемии, азотемии, гиперфосфатемии, гиперкальциемии, развитии острого и хронического системного воспаления), сопровождающих ряд патологий (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гиперпаратиреоз, инфекционные заболевания) и старение организма, происходит нарушение функций эндотелия [2–7]. Это выражается в утрате атромбогенных свойств эндотелия, нарушении баланса выделяемых им вазоконстрикторов и вазодилататоров, повышении сосудистой проницаемости и увеличении количества провоспалительных молекул, выделяемых эндотелиальными клетками (ЭК) в кровоток [2–7]. Данное состояние получило в научной литературе (в том числе в соответствующих международных рекомендациях) термин «дисфункция эндотелия», которая в зависимости от пускового фактора, изменения молекулярного профиля ЭК и патологических последствий подразделяется на вазоспастическую (к примеру, при артериальной гипертензии), провоспалительную (при старении организма, остром или хроническом повреждении почек, а также при сепсисе) и протромботическую (при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19) [2–7]. К патологическим последствиям развития дисфункции эндотелия относят гипертоническую болезнь, хроническое стерильное системное воспаление низкой интенсивности, в том числе при старческой астении (так называемый инфламейджинг), а также тромбоз сосудов при тяжелом течении COVID-19 [2–7].

Несмотря на достигнутые успехи в выявлении циркулирующего маркера протромботической дисфункции эндотелия (нерасщепленных протеазами гемостатически активных высокомолекулярных мультимеров фактора фон Виллебранда) [8, 9], детекция наиболее распространенных типов дисфункции эндотелия (вазоспастической и провоспалительной) *in vivo* остается затруднительной. Определение вазоспастической дисфункции эндотелия предполагает использование либо методов инвазивного вмешательства (коронарная ангиография, ультразвуковое внутрисосудистое исследование, канюляция плечеголовного ствола для плетизмографии вен предплечья), либо дорогостоящих и не всегда доступных методов (позитронно-эмиссионная или магнитно-резонансная томография), либо интересных, но недостаточно стандартизованных методов (пальцевая плетизмография, измерение зависимой от потока вазодилатации плечеголовного ствола, оценка расширения артерий сетчатки под воздействием мерцающего света) [10]. Данные методы были включены в международные рекомендации по оценке дисфункции эндотелия, однако ни один из них не был рекомендован как основной вследствие вышеуказанных недостатков [10]. Циркулирующие биохимические маркеры вазоспастической дисфункции эндотелия (NO_2/NO_3, тетрагидробиоптерин, L-аргинин, асимметричный и симметричный диметиларгинин) не отражают вазоспазм и вазодилатацию напрямую, а используемые на данный момент циркулирующие маркеры провоспалительной дисфункции эндотелия (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор хемотаксиса моноцитов MCP-1/CCL2, растворимые молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 и sICAM-1) не являются достаточно специфичными для ЭК и также выделяются в системный кровоток другими клеточными популяциями [2, 10–12].

Основными недостатками циркулирующих маркеров вазоспастической и провоспалительной дисфункции эндотелия являются их относительно малая концентрация в крови и недостаточно высо-

кая специфичность применительно к данной патологии [10, 13, 14]. Хотя современные протеомные подходы обладают большим потенциалом в решении данной проблемы, обеспечение доказательной базы применения циркулирующих маркеров в обязательном порядке требует анализа их ассоциативной и корреляционной связи с морфологическими признаками, отражающими протекающие в клетке процессы [10, 13, 14]. В сравнении с циркулирующими маркерами морфологические признаки дисфункции эндотелия характеризуются существенно более высокой специфичностью и чувствительностью, являясь прямым следствием происходящих в клетке патологических процессов. Поскольку изображения, получаемые посредством световой микроскопии, не обладают достаточным разрешением и контрастностью для анализа состояния эндотелиального гликокаликса, межэндотелиальных контактов, клеточных мембран, базальной мембраны и органелл, объективный анализ дисфункции эндотелия *in situ* требует проведения электронно-микроскопического исследования. В свою очередь, ультраструктурный анализ минерализованных тканей (к которым относятся и атеросклеротические бляшки, подвергающиеся кальцификации приблизительно в 70% случаев) подразумевает использование метода EM-BSEM (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) [15–17]. С помощью такого подхода становится возможным определять нарушения целостности межэндотелиальных контактов, дефекты клеточных мембран и базальной мембраны, а также визуализировать дисфункцию органелл как в артериальном эндотелии, выстилающем неоинтиму, так и в эндотелии капилляров неоинтимы, отличающихся от сосудов микроциркуляторного русла адвентициальной оболочки и периваскулярной жировой ткани повышенной проницаемостью [15–17].

В данном исследовании нами проведен анализ электронно-микроскопических признаков дисфункциональных эндотелиальных клеток для последующего поиска их корреляции с содержанием потенциальных циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия, определяемых различными полуколичественными и количественными методами в сыворотке крови. Нормальные эндотелиальные клетки в большинстве своем имели три морфотипа и либо: 1) были вытянуты вдоль направления потока крови, имели продолговатое ядро; 2) имели полукруглую форму и овальное, круглое, бобовидное или полиморфное ядро, сохраняя определенную ориентацию по направлению потока крови; 3) имели крупное ядро и еще менее выраженную ориентацию вдоль направления потока крови. Данные нормальные морфотипы эндотелиальных клеток наблюдались и в аортальном эндотелии на поверхности интимы, и в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла внутри аортальной адвентициальной оболочки. К числу признаков дисфункциональных эндотелиальных клеток относились шарообразная форма с потерей ориентации вдоль потока крови, вакуолизация цитоплазмы, нарушение целостности плазматической мембраны, снижение контрастности между ядром и цитоплазмой и частичное открепление эндотелиальной клетки от базальной мембраны. Визуализация митохондрий, пластинчатого комплекса и эндоплазматической сети не продемонстрировала принципиальных различий данных органелл между нормальными и дисфункциональными эндотелиальными клетками. Нарушения целостности базальной мембраны также не были ассоциированы с нормальными или дисфункциональными морфотипами эндотелиальных клеток, поскольку наблюдались даже при сохранении клеточной ориентации вдоль потока и могли отсутствовать и при явных признаках дисфункциональных эндотелиальных клеток (потеря ориентации клетки вдоль потока, вакуолизация цитоплазмы, частичное открепление клетки от базальной мембраны). Данные электронно-микроскопические наблюдения согласуются с ранее полученными результатами анализа генной и белковой экспрессии, которые свидетельствуют о нарушениях сигнальных путей эндотелиальной механотрансдукции и об отсутствии изменений баланса между выделяемыми эндотелиальными клетками протеазами и их ингибиторами при моделировании провоспалительной дисфункции эндотелия *in vitro* и *in vivo*. Выявленные электронно-микроскопические признаки дисфункциональных эндотелиальных клеток далее будут использованы для анализа ассоциативных и корреляционных связей с иммуногистохимическими и циркулирующими маркерами дисфункционального эндотелия.

Материалы и методы

Для электронно-микроскопического анализа нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток использовали нисходящие сегменты аорты 5 самцов крыс Wistar (вес ~500 г, возраст ~6 мес., получены из вивария отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ). Животные были распределены по полипропиленовым клеткам (5 крыс на клетку) с выстланной деревянной щепой и имели неограниченный доступ к воде и пище. В течение всего времени эксперимента поддерживались стандартные условия температурного режима (24 ± 1 °C), относительной влажности (55 ± 10%)

и 12-часовые циклы смены света и темноты. Контроль состояния здоровья всех крыс проводили ежедневно. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол заседания № 9 от 10.09.2021), исследование было выполнено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986).

Образцы нисходящей аорты крыс Wistar были: 1) подвергнуты химической фиксации в 2,5% растворе глутарового альдегида (G6257, Sigma-Aldrich, США) на 0,1М фосфатном буфере (3 смены – через 10 мин, 4 и 16 ч при 4 °С) и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 мин); 2) постфиксированы в 1% растворе тетраоксида осмия на 0,1М фосфатном буфере (19102, Electron Microscopy Sciences, США) с 1,5% феррицианидом калия (8.06.00423, ChemExpress, Китай) в течение 16 ч и отмыты в чистом 0,1М фосфатном буфере (4 смены по 20 мин); 3) инкубированы с 1% тиокарбогидразидом (21900, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 16 ч при 60 °С и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 4) окрашены в 2% водном растворе тетраоксида осмия (19102, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 5) контрастированы в 1% водном растворе фосфорновольфрамовой кислоты (200209, АО «ЛенРеактив», Россия) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 6) окрашены в 2% водном растворе триацетата гадолиния (CAS 100587-93-7, ООО НПП «Химметпродукт», Россия) в течение 16 ч и отмыты в бидистиллированной воде (4 смены по 20 мин); 7) обезвожены в этаноле возрастающей концентрации (70% этанол, 3 смены по 15 мин; 80% этанол, 3 смены по 20 мин; 95% этанол, 3 смены по 30 мин), изопропаноле (13-5, АО «ЭКОС-1», Россия; 4 смены по 15 мин) и ацетоне (13-5, АО «ЭКОС-1», Россия; 3 смены по 30 мин); 8) пропитаны в смеси ацетона (13-5, АО «ЭКОС-1», Россия) и эпоксидной смолы (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences, США) в соотношении 1:1 в течение 16 ч; 9) пропитаны в чистой эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 24 ч и полимеризованы в свежей эпоксидной смоле (Araldite 502, 13900, Electron Microscopy Sciences, США) в течение 24 ч при 60 °С.

Далее на шлифовально-полировальном станке TegraPol-11 (Struers, Дания) была проведена шлифовка до глубины исследуемого образца с использованием шлифовальных дисков с размером зерен 800 грит (40400138, Struers, Дания) или 1 200 грит (40400140, Struers, Дания) с последующей полировкой дисками из нетканого материала (M620, NX-MET, Франция) с использованием суспензий монокристаллических алмазов с диаметром 9 и 6 мкм («ПОЛИЛАБ PRO», ГК «ПОЛИТЕГ-МЕТ»), дисками из тканого шелка (M500, NX-MET, Франция) с использованием суспензии монокристаллических алмазов с диаметром 3 мкм («ПОЛИЛАБ PRO», ГК «ПОЛИТЕГ-МЕТ») и завершением полировки бархатным кругом без абразива (экстра-мягкий флок, M200, NX-MET, Франция). После завершения полировки проведено контрастирование образцов по Рейнольдсу раствором цитрата свинца собственного приготовления в течение 7 мин с последующей отмывкой блока в трех сменах бидистиллированной воды по 20 мин и высушиванием при комнатной температуре в течение часа. После напыления поверхности заключенного в эпоксидный блок образца углеродом с толщиной покрытия 10–15 нм (EM ACE200, Leica Microsystems, Германия) была проведена визуализация с помощью сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах с ускоряющим напряжением 12 или 15 кВ (Hitachi S-3400N, Hitachi, Япония). Основное внимание было сфокусировано на состоянии эндотелиальных клеток: их геометрии и ориентации вдоль направления потока крови, контрастности, наполнении и степени вакуолизации их цитоплазмы, внешнем виде органелл, целостности плазматической мембраны и базальной мембраны, их прикреплении к базальной мембране.

Результаты

Для установления ультраструктурных признаков эндотелиальных клеток была поставлена задача определить типы нормальной структуры эндотелия. В первую очередь проанализирован макрососудистый эндотелий (на примере эндотелия аорты крысы). В одном из двух наиболее распространенных вариантов эндотелиальные клетки имели продолговатое ядро и были сильно вытянуты вдоль направления потока крови, прижимаясь к базальной мембране (рис. 1, *A–E*), при этом целостность внутренней эластической мембраны могла быть нарушена (см. рис. 1, *D*), а ядро эндотелиальной клетки могло находиться на некотором удалении от базальной мембраны (см. рис. 1, *E*). Во втором распространенном варианте эндотелиальные клетки имели округленную форму, а их ядро было менее вытянуто вдоль направления потока крови (см. рис. 1, *F–M*). При этом базальная мембрана могла не визуализироваться (см. рис. 1, *F–H*) или, наоборот, служить четкой границей между эндотелиальной клеткой и внутренней эластической мембраной (см. рис. 1, *I–M*). Базальная мембрана нормальных эндотелиальных клеток в значительной степени была интактной, однако практически всегда имела некоторые дефекты, выражавшиеся в нарушении ее целостности (см. рис. 1, *I–M*). Нако-

нец, третьим типом структуры нормальных эндотелиальных клеток были клетки с крупным ядром, слабо ориентированным относительно потока крови (см. рис. 1, *N–O*).

Анализ микрососудистого эндотелия vasa vasorum в адвентициальной оболочке аорты крысы показал сходство вариантов нормального макро- и микрососудистого эндотелия. Находящиеся в физиологическом состоянии эндотелиальные клетки капилляров адвентициальной оболочки также либо имели продолговатое ядро и были ориентированы вдоль потока крови (рис. 2, *A–C*), либо имели округлое или полиморфное ядро, менее ориентированное вдоль потока крови (см. рис. 2, *D–I*). Микрососудистые эндотелиальные клетки часто имели богатое наполнение цитоплазмы различными органеллами и включениями, что свидетельствовало об их активном функционировании (см. рис. 2, *A–I*).

Дисфункциональные эндотелиальные клетки были хорошо отличимы от нормальных в силу выраженных морфологических изменений. Первым распространенным вариантом дисфункциональных эндотелиальных клеток было приобретение ими шарообразной формы (рис. 3, *A–E*), сигнализирующее о нарушении механотрансдукции в условиях наблюдающегося в аорте ламинарного потока. Ядро таких клеток было полиморфным (см. см. рис. 3, *A, B*), округлым (см. рис. 3, *C)* или бобовидным (см. рис. 3, *D, E*). При этом дисфункциональные эндотелиальные клетки могли находиться рядом с нормальными, что указывало на дисфункцию именно самих клеток, а не изначально патологические условия в том или ином сегменте аорты (см. рис. 3, *B*). В некоторых эндотелиальных клетках подобного вида наблюдали

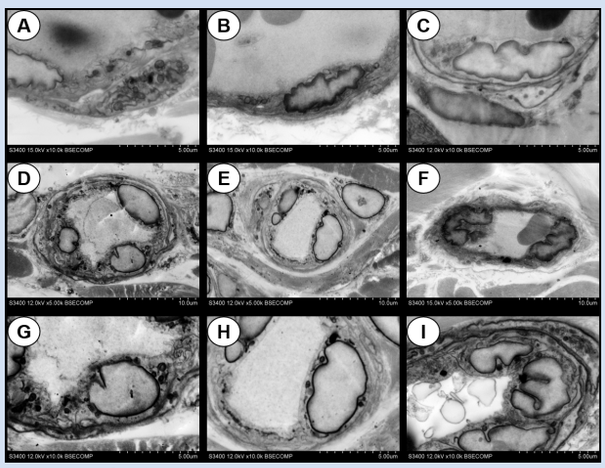


Рисунок 2. Электронно-микроскопическая визуализация различных вариантов эндотелиальных клеток в сосудах адвентициальной оболочки аорты крысы; *A, B, C* – эндотелиальные клетки с продолговатым ядром и богатым наполнением цитоплазмы; *D, E, F* – эндотелиальные клетки капилляров с округлым (*D*), овальным (*E*) или полиморфным (*F*) ядром, обзорный снимок; *G, H, I* – эндотелиальные клетки капилляров с округлым (*G*), овальным (*H*) или полиморфным (*I*) ядром, прицельный снимок

Figure 2. Electron microscopic visualization of capillary endotheliocytes in the adventitia of rat aorta; *A, B, C* – Endothelial cells with an elongated nucleus and rich cytoplasmic content; *D, E, F* – Capillary endothelial cells with a round (*D*), oval (*E*), or polymorphic (*F*) nucleus, overview; *G, H, I* – Capillary endothelial cells with a round (*G*), oval (*H*), or polymorphic (*I*) nucleus, close-ups

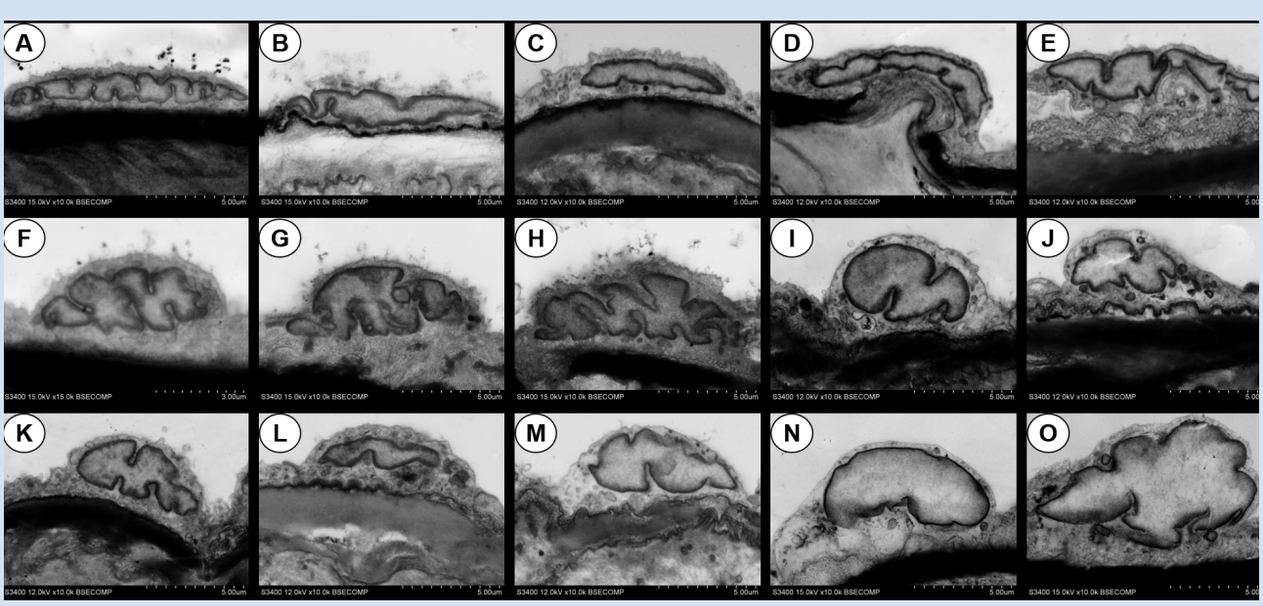


Рисунок 1. Электронно-микроскопическая визуализация различных вариантов нормальных эндотелиальных клеток аорты крысы; *A, B, C, D, E* – эндотелиальные клетки продолговатой формы с вытянутым вдоль движения потока крови тонким ядром; *F, G, H, I, G, K, L, M* – эндотелиальные клетки округленной формы с менее выраженной вытянутостью ядра вдоль движения потока крови; *N, O* – эндотелиальные клетки с крупным ядром, относительно слабо ориентированным относительно потока крови

Figure 1. Electron microscopic visualization of normal endotheliocytes in rat aorta; *A, B, C, D, E* – Endothelial cells with an elongated shape and a thin nucleus stretched along the direction of blood flow; *F, G, H, I, G, K, L, M* – Endothelial cells with a rounded shape and a less pronounced elongation of the nucleus along the direction of blood flow; *N, O* – Endothelial cells with a large nucleus, relatively weakly oriented with respect to the direction of blood flow

вакуолизацию цитоплазмы (см. рис. 3, *D*). Другими распространенными признаками дисфункциональных эндотелиальных клеток были крупные пустоты, расположенные вблизи ядра (см. рис. 3, *F–I*), и усиленная вакуолизация цитоплазмы (см. рис. 3, *J–L*). Вакуолизация цитоплазмы могла быть умеренной и сопровождаться уменьшением размеров ядра (см. рис. 3, *J*) либо выраженной и наблюдаться одновременно с дезинтеграцией ядра (см. рис. 3, *K, L*). Еще одним морфологическим вариантом дисфункциональных эндотелиальных клеток было явное нарушение целостности плазматической мембраны, которое на начальной стадии дисфункции не сопровождалось откреплением эндотелиальной клетки от базальной мембраны (см. рис. 3, *M*). Более поздние стадии данного дисфункционального морфотипа характеризовались снижением контрастности между ядром и цитоплазмой (см. рис. 3, *N, O*), а также частичным (см. рис. 3, *N*) или полным (см. рис. 3, *O*) откреплением от базальной мембраны. Последнюю стадию можно считать эквивалентной клеточной гибели, на что указывает потеря клеткой своей геометрии (см. рис. 3, *O*).

Далее были рассмотрены некоторые ультраструктурные особенности строения эндотелиальных клеток, которые теоретически могут различаться в норме и при патологии, однако на практике этого по разным причинам не выявлено. Одной из предполагаемых черт дисфункции эндотелия является частичная или полная потеря эндотелиального гликокаликса, который в силу его нестабильности достаточно сложно детектировать при анализе биоптатов. Тем не менее электронно-микроскопическое исследование цельных сегментов сосудов оставляет определенную вероятность сохранности гликокаликса, что и было продемонстрировано в данном исследовании (рис. 4, *A–F*). При этом гликокаликс может быть представлен в виде ветвей (см. рис. 4, *A, B, D–F*) или покрывать поверхность эндотелиальной клетки ровным слоем (см. рис. 4, *C*). Толщина эндотелиального гликокаликса в данном исследовании разнилась от 1 до 4 мкм (см. рис. 4, *A–F*).

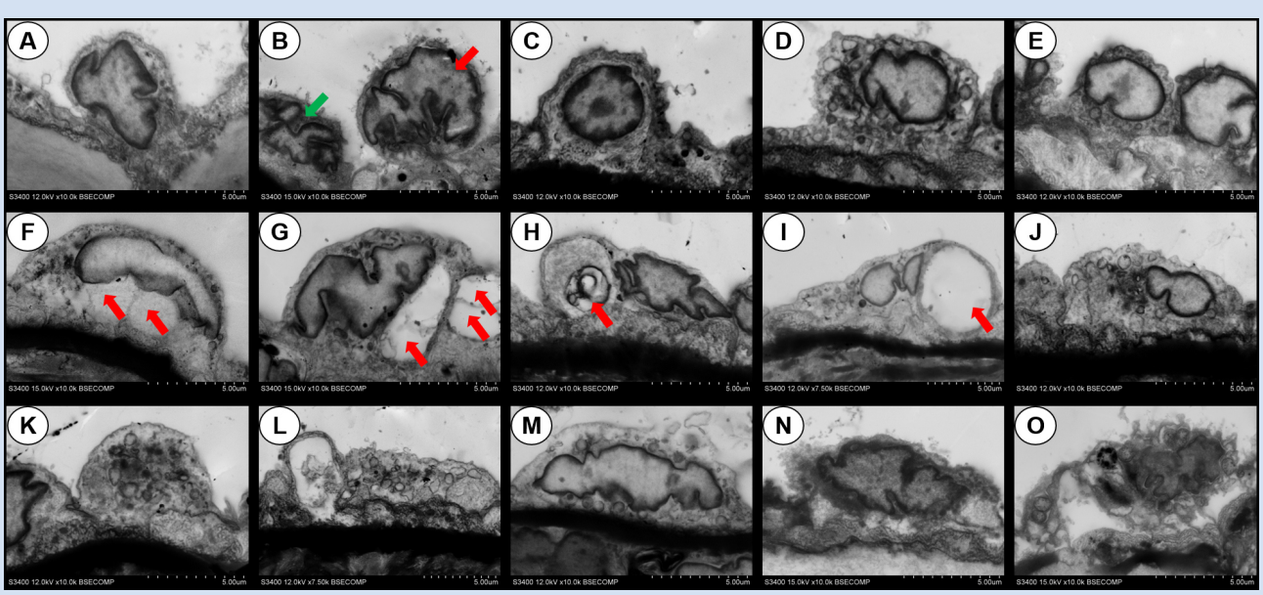


Рисунок 3. Электронно-микроскопическая визуализация различных вариантов дисфункциональных эндотелиальных клеток аорты крысы. *A, B, C, D, E* – клетки шарообразной формы с полиморфным (*A, B*), округлым (*C*) или бобовидным (*D, E*) ядром. На рис. 1, *B* дисфункциональная эндотелиальная клетка обозначена красной стрелкой, а нормальная – зеленой стрелкой; *F, G, H, I* – эндотелиальные клетки с продолговатым (*F*), полиморфным (*G, H*) или бобовидным (*I*) ядром и крупными пустотами (обозначены красными стрелками); *J* – эндотелиальная клетка с умеренной вакуолизацией, гетерогенной структурой цитоплазмы и малым бобовидным ядром; *K, L* – эндотелиальные клетки с выраженной вакуолизацией цитоплазмы и дезинтегрированным ядром; *M* – эндотелиальная клетка на стадии, предшествующей ее гибели (частичная дезинтеграция плазматической мембраны при сохранении прикрепления клетки к базальной мембране); *N* – эндотелиальная клетка на более поздней стадии своей гибели (уменьшенная контрастность между ядром и цитоплазмой, частичное открепление клетки от базальной мембраны); *O* – эндотелиальная клетка в процессе своей гибели (потеря четкой формы клетки, потеря целостности плазматической мембраны, практически полная потеря контрастности между ядром и цитоплазмой, открепление большей части клетки от базальной мембраны)

Figure 3. Electron microscopic visualization of dysfunctional endotheliocytes in rat aorta. *A, B, C, D, E* – Spherical cells with polymorphic (*A, B*), round (*C*), or kidney-shaped (*D, E*) nuclei. In image 1*B*, the dysfunctional endothelial cell is marked with a red arrow, and the normal cell is marked with a green arrow; *F, G, H, I* – Endothelial cells with elongated (*F*), polymorphic (*G, H*) or kidney-shaped (*I*) nuclei and large vacuoles (indicated by red arrows); *J* – Endothelial cell with moderate vacuolization, heterogeneous cytoplasmic structure, and a small kidney-shaped nucleus; *K, L* – Endothelial cells with pronounced cytoplasmic vacuolization and disintegrated nuclei; *M* – Endothelial cell at a stage preceding its death (partial disintegration of the cell membrane while retaining attachment to the basement membrane); *N* – Endothelial cell at a later stage of its death (reduced contrast between nucleus and cytoplasm, partial detachment from the basement membrane); *O* – Endothelial cell in the process of dying (loss of clear cell shape, loss of plasma membrane integrity, almost complete loss of contrast between nucleus and cytoplasm, detachment of most of the cell from the basement membrane)

Одним из несомненных преимуществ ультраструктурного анализа является возможность визуализации органелл, анализа их количества и пространственного распределения в клетке. Наиболее легко детектируемыми органеллами являются митохондрии, которые могут быть компактно расположены непосредственно около ядра (рис. 5, *A*), на некотором удалении от ядра (см. рис. 5, *B*), быть равномерно распределенными по апикальному и латеральным отделам цитоплазмы эндотелиальных клеток (см. рис. 5, *C*) или быть равномерно распределенными по всей клетке (см. рис. 5, *D*). Все указанные варианты расположения митохондрий были выявлены в нормальных эндотелиальных клетках, вытянутых вдоль направления потока, хотя и не имеющих продолговатого ядра (см. рис. 5, *A–D*). В некоторых клетках выявлялись цистерны пластинчатого комплекса (см. рис. 5, *E*) и эндоплазматическая сеть (см. рис. 5, *F*), также равномерно распределенные по клетке (см. рис. 5, *E*) или компактно расположенные в определенной локализации (см. рис. 5, *F*).

Важным критерием оценки структуры эндотелия является установление целостности базальной мембраны, которая, однако, не имеет четкой самостоятельной связи с физиологическим или патологическим состоянием эндотелиальных клеток. В данном исследовании выявлено, что базальная мембрана может сохранять свою целостность при всех распространенных вариантах эндотелиального фенотипа: и при выраженной ориентации клетки вдоль направления потока с приобретением продолговатой формы ядра (рис. 6, *A*), и при полукруглой форме клетки с бобовидным ядром (см. рис. 6, *B*), и при потере дисфункциональной клеткой контакта с базальной мембраной (см. рис. 6, *C*). При этом, напротив, целостность базальной мембраны может быть нарушена и при нормальном строении эндотелия (на примере клеток полукруглой формы с полиморфным ядром, см. рис. 6, *D, E*), при этом базальная мембрана может иметь множественные дефекты (см. рис. 6, *D*) или локальные разрывы достаточно большой длины (см. рис. 6, *E*). Преимуществом электронно-микроскопической визуализации по методу EM-BSEM является возможность детекции даже наиболее мелких или неявных дефектов базальной мембраны (снижение контрастности поврежденных участков отражает степень лизиса базальной мембраны). При этом в одном поле зрения могут встречаться и неявные дефекты со сниженной контрастностью базальной мембраны, и ее микроразрывы (см. рис. 6, *F*).

Обсуждение

Несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных моделированию различных видов дисфункции эндотелия *in vitro* и определению циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия *in vivo* [2–7], детекция дисфункцио-

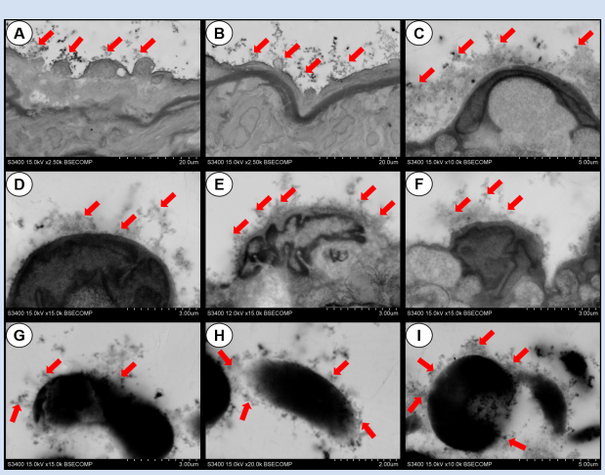


Рисунок 4. Электронно-микроскопическая визуализация эндотелиального и эритроцитарного гликокаликса (обозначен красными стрелками). *A, B* – обзорные фотографии эндотелиального гликокаликса, ветвящегося от апикальной поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток; *C, D, E, F* – фотографии эндотелиального гликокаликса, покрывающего эндотелиальные клетки сплошным слоем (*C*) или ветвящегося от апикальной поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток (*D, E, F*); *G, H, I* – гликокаликс, образованный ветвящимися нитями от поверхности плазматической мембраны эритроцитов

Figure 4. Electron microscopic visualization of endothelial and erythrocyte glycocalyx (indicated by red arrows). *A, B* – Overview images of the endothelial glycocalyx branching from the apical surface of the endothelial cell plasma membrane; *C, D, E, F* – Detailed images of the endothelial glycocalyx covering the endothelial cells as a continuous layer (*C*) or branching from the apical surface of the endothelial cell plasma membrane (*D, E, F*); *G, H, I* – Glycocalyx branching from the surface of the erythrocyte plasma membrane

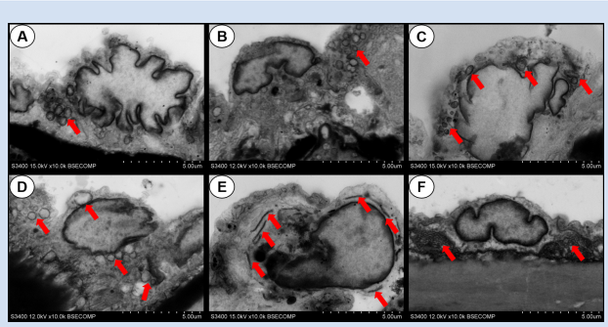


Рисунок 5. Визуализация органелл эндотелиальных клеток. *A, B, C, D* – митохондрии (отмечены красными стрелками) с различным паттерном расположения внутри клетки: компактно возле ядра (*A*), компактно на удалении от ядра (*B*), равномерно распределенные в апикальной и латеральных отделах цитоплазмы клетки (*C*), равномерно распределенные по всему цитозолю (*D*); *E* – цистерны пластинчатого комплекса (отмечены красными стрелками), равномерно распределенные вокруг ядра и по цитозолю клетки; *F* – эндоплазматическая сеть (отмечена красными стрелками), расположенная по обеим сторонам от ядра и примыкающая к базальной мембране

Figure 5. Electron microscopic visualization of endothelial cell organelles. *A, B, C, D* – Mitochondria (indicated by red arrows) with various patterns of distribution within the cell: compact near the nucleus (*A*), compact away from the nucleus (*B*), evenly distributed along the apical and lateral surfaces of the cell (*C*), evenly distributed throughout the cytosol (*D*); *E* – Cisternae of the Golgi complex (indicated by red arrows), evenly distributed around the nucleus and throughout the cytosol of the cell; *F* – Endoplasmic reticulum (indicated by red arrows), located on both sides of the nucleus and adjacent to the basement membrane

нальных эндотелиальных клеток *in situ* (то есть непосредственно в кровеносных или лимфатических сосудах) остается достаточно затруднительной. Классическое гистологическое исследование (к примеру, окрашивание гематоксилином и эозином) позволяет адекватно оценить форму клеточного ядра и ориентацию эндотелиальной клетки вдоль направления потока крови, но не позволяет проанализировать состояние цитоплазмы и плазматической мембраны. Иммуногистохимические маркеры позволяют надежно дифференцировать эндотелиальные клетки от остальных клеточных популяций, оценить форму ядра эндотелиальных клеток и их ориентацию вдоль направления потока крови, но их чувствительность и специфичность в отношении нормальных и дисфункциональных клеток остается неясной. Альтернативным решением проблемы морфологической детекции дисфункциональных эндотелиальных клеток является электронно-микроскопическое исследование цельных сегментов сосудов в обратно-рассеянных электронах после их окрашивания растворами тяжелых металлов, заливки в эпоксидную смолу, шлифовки и полировки (так называемый метод EM-BSEM) [15–17]. Особенностью данного метода является возможность визуализации сосуда по всему диаметру и толщине (от внутренней оболочки до околососудистой жировой ткани) с получением микрофотографий высокого разрешения (до 50 000) [15–17]. В отношении морфологической диагностики электронная микроскопия является «золотым стандартом», позволяя визуализировать ядро, плазматические мембраны, органеллы, гликокаликс и внеклеточный матрикс (в том числе базальную мембрану) на ультраструктурном уровне [15–17]. Кроме того, именно при использовании электронной микроскопии становится возможным полноценное изучение гетерогенности эндотелиальных клеток различных органов, сосудов и сегментов одного и того же сосуда, поскольку фенотип различных эндотелиальных клеток может существенно различаться даже в одинаковых физиологических условиях [18, 19].

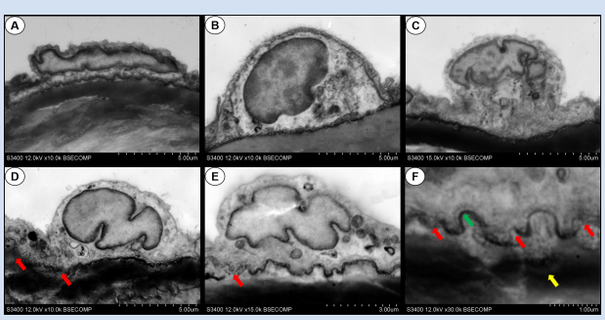


Рисунок 6. Электронно-микроскопическая визуализация эндотелиальных клеток в различном состоянии в сочетании с интактной или поврежденной базальной мембраной. *A* – нормальная эндотелиальная клетка с продолговатым ядром, вытянутая вдоль направления потока и распластанная на четко очерченной интактной базальной мембране; *B* – нормальная эндотелиальная клетка полукруглой формы с бобовидным ядром, прикрепленная к интактной базальной мембране; *C* – дисфункциональная эндотелиальная клетка с полиморфным ядром и нарушенным прикреплением к интактной базальной мембране; *D* – нормальная эндотелиальная клетка с полиморфным ядром, прикрепленная к частично деградировавшей с одной из сторон базальной мембране (красная стрелка); *E* – нормальная эндотелиальная клетка с полиморфным ядром, прикрепленная к базальной мембране с видимым дефектом (локальным нарушением целостности, красная стрелка); *F* – визуализация базальной мембраны (зеленая стрелка), ее дефектов (красная стрелка) и внутренней эластической мембраны (желтая стрелка)

Figure 6. Electron microscopic visualization of endothelial cells in various states combined with intact or damaged basement membranes. *A* – Normal endothelial cell with an elongated nucleus, stretched along the direction of flow and flattened on a clearly defined intact basement membrane; *B* – Normal semicircular endothelial cell with a kidney-shaped nucleus, attached to an intact basement membrane; *C* – Dysfunctional endothelial cell with a polymorphic nucleus and disrupted attachment to an intact basement membrane; *D* – Normal endothelial cell with a polymorphic nucleus, attached to a partially degraded basement membrane on one side (red arrow); *E* – Normal endothelial cell with a polymorphic nucleus, attached to a basement membrane with a visible defect (local disruption of integrity, red arrow); *F* – Visualization of the basement membrane (green arrow), its defects (red arrow), and the internal elastic membrane (yellow arrow)

Гетерогенность фенотипа эндотелиальных клеток приобретает особую актуальность в контексте дисфункции эндотелия, которая в зависимости от активируемых в эндотелии сигнальных путей и функциональных последствий подразделяется на провоспалительную, протромботическую и вазоспастическую [2]. Способность эндотелиальных клеток противостоять развитию дисфункции при воздействии различных триггеров (компонентов бактериальной стенки, вирусных белков, провоспалительных цитокинов, избыточной концентрации глюкозы, жирных кислот, мочевины и иных продуктов метаболизма, кальципротеиновых частиц, генотоксических агентов и др.) обозначается термином endothelial resilience, что можно перевести как устойчивость эндотелия [20, 21]. Результаты нашего исследования показывают, что даже соседние эндотелиальные клетки имеют совершенно различную устойчивость к развитию дисфункции, в результате чего одна клетка может иметь нормальный, а другая – дисфункциональный фенотип. В сочетании с гемодинамическими параметрами, в частности с напряжением сдвига и циклическим растяжением, именно различная устойчивость к различным триггерам дисфункции эндотелия и определяет гетерогенность эндотелиальных клеток внутри одного дифферона [20, 21]. В пользу этой концепции свидетельствует конкордантность молекулярных и электронно-микроскопических данных, поскольку нарушения сигнальных путей механотрансдукции эндотелиальных клеток являются одним из наиболее частых последствий моделирования провоспалительной дисфункции эндотелия [2, 22–24], а сохранность ориентации эндотелиальных клеток вдоль направления потока крови была обяза-

тельным признаком нормального эндотелиального фенотипа.

Таким образом, адекватная механотрансдукция эндотелиальных клеток является наиболее чувствительным признаком, отличающим нормальную эндотелиальную клетку от дисфункциональной. Тем не менее дисфункциональные эндотелиальные клетки также могут сохранять ориентацию вдоль направления потока крови, однако иметь целый ряд выраженных структурных признаков: множественные вакуоли и даже крупные пустоты в цитоплазме, дефекты плазматической мембраны, нарушение контакта с базальной мембраной (при интактности самой базальной мембраны) и сниженную контрастность между ядром и цитоплазмой. Данные признаки соответствуют ассоциированному со старением секреторному фенотипу (senescence-associated secretory phenotype), который сопровождается повышенным выделением провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, интерлейкина-8 и MCP-1/CCL2 [2, 25]. Подводя итог вышесказанному, можно предположить, что нормальная эндотелиальная клетка всегда сохраняет ориентацию вдоль направления потока крови, но не всякая клетка с адекватной механотрансдукцией является нормальной.

Достаточно интересным является неизмененное или во всяком случае малоизмененное состояние органелл в дисфункциональных эндотелиальных клетках, а также отсутствие связи между повреждениями базальной мембраны и дисфункциональным фенотипом эндотелиальных клеток. Отсутствие видимых изменений органелл может быть объяснено недостаточным разрешением при электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах в сравнении с анализом ультратонких срезов при трансмиссионной электронной микроскопии. В отношении базальной мембраны следует отметить, что даже при выраженной провоспалительной дисфункции эндотелиальных клеток в культуре нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами не наблюдается, поэтому лизис базальной мембраны с большой вероятностью не определяется собственно дисфункцией эндотелия. С учетом важности гликокаликса для эндотелиальной механотрансдукции определенные перспективы в качестве чувствительных и специфичных циркулирующих маркеров имеют компоненты гликокаликса (в частности синдекан-1), хотя их специфичность для эндотелиального гликокаликса в сравнении с эритроцитарным вызывает вопросы. К сожалению, даже отсутствие резки на микротоме или ультрамикротоме не позволяет стабильно сохранять целостность эндотелиального гликокаликса в достаточной степени для объективного анализа, хотя отдельные образцы характеризуются его высокой сохранностью. Именно этим объясняется вариабельность толщины эндотелиального гликокаликса в различных исследованиях [22–24]. Таким образом, чувствительные и специфичные электронно-микроскопические признаки дисфункционального эндотелия относятся исключительно к самой эндотелиальной клетке, а не к ее базальной мембране или гликокаликсу.

Заключение

На основании электронно-микроскопического анализа целесообразно выделить три основных морфотипа нормальных эндотелиальных клеток: 1) вытянутая вдоль направления потока крови форма и продолговатое ядро; 2) полукруглая форма и овальное, круглое, бобовидное или полиморфное ядро с менее выраженной, но ясно видимой ориентацией вдоль направления потока крови; 3) крупное ядро и еще менее выраженная, но видимая ориентация вдоль направления потока крови. При этом базальная мембрана нормальных эндотелиальных клеток часто содержала различные дефекты, в том числе микроразрывы. Таким образом, основным признаком нормальных эндотелиальных клеток является их ориентация вдоль направления потока крови при отсутствии иных признаков дисфункциональных эндотелиальных клеток. К таким признакам (и их сочетанию) представляется справедливым отнести приобретение шарообразной формы и потерю ориентации клетки вдоль направления потока крови, вакуолизацию цитоплазмы, нарушение целостности плазматической мембраны, снижение контрастности между ядром и цитоплазмой и частичное открепление эндотелиальной клетки от базальной мембраны. При этом сама базальная мембрана дисфункциональных эндотелиальных клеток, а также структура их органелл часто являются неизмененными.

Конфликт интересов

В.А. Кошелев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.И. Лазебная 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 при поддержке 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

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

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

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

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

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

Author Information Form

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

BLA – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

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

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

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

KAG – contribution to the design of the study, 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. 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.

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. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Goncharov N.V., Popova P.I., Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Savitskaya I.V., Avdonin P.P., Korf E.A., Voitenko N.G., Belinskaia D.A., Serebryakova M.K., Matveeva N.V., Gerlakh N.O., Anikievich N.E., Gubatenko M.A., Dobrylko I.A., Trulioff A.S., Aquino A.D., Jenkins R.O., Avdonin P.V. Immunological Profile and Markers of Endothelial Dysfunction in Elderly Patients with Cognitive Impairments. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1888. doi: 10.3390/ijms25031888.

10. 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.

11. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Płoska A., Dobrucki I.T., Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. Biomolecules. 2021;11(7):982. doi: 10.3390/biom11070982.

12. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. J Clin Med. 2020;9(9):3026. doi: 10.3390/jcm9093026.

13. 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.

14. 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.

15. Kostyunin A., Glushkova T., Velikanova E., Mukhamadiyarov R., Bogdanov L., Akentyeva T., Ovcharenko E., Evtushenko A., Shishkova D., Markova Y., Kutikhin A. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy (EM-BSEM) Is Preferential over Immunophenotyping in Relation to Bioprosthetic Heart Valves. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13602. doi: 10.3390/ijms241713602.

16. Bogdanov L., Shishkova D., Mukhamadiyarov R., Velikanova E., Tsepokina A., Terekhov A., Koshelev V., Kanonykina A., Shabaev A., Frolov A., Zagorodnikov N., Kutikhin A. Excessive Adventitial and Perivascular Vascularisation Correlates with Vascular Inflammation and Intimal Hyperplasia. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12156. doi: 10.3390/ijms232012156.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. McQueen A., Warboys C.M. Mechanosignalling pathways that regulate endothelial barrier function. Curr Opin Cell Biol. 2023;84:102213. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102213.

23. Hamrangsekachaee M., Wen K., Bencherif S.A., Ebong E.E. Atherosclerosis and endothelial mechanotransduction: current knowledge and models for future research. Am J Physiol Cell Physiol. 2023;324(2):C488-C504. doi: 10.1152/ajpcell.00449.2022.

24. Wang X., Shen Y., Shang M., Liu X., Munn L.L. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2023;119(8):1656-1675. doi: 10.1093/cvr/cvad076.

25. 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.

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. 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.

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. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Goncharov N.V., Popova P.I., Kudryavtsev I.V., Golovkin A.S., Savitskaya I.V., Avdonin P.P., Korf E.A., Voitenko N.G., Belinskaia D.A., Serebryakova M.K., Matveeva N.V., Gerlakh N.O., Anikievich N.E., Gubatenko M.A., Dobrylko I.A., Trulioff A.S., Aquino A.D., Jenkins R.O., Avdonin P.V. Immunological Profile and Markers of Endothelial Dysfunction in Elderly Patients with Cognitive Impairments. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1888. doi: 10.3390/ijms25031888.

10. 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.

11. Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Płoska A., Dobrucki I.T., Kalinowski L. Endothelial Dysfunction Driven by Hypoxia-The Influence of Oxygen Deficiency on NO Bioavailability. Biomolecules. 2021;11(7):982. doi: 10.3390/biom11070982.

12. Dowsett L., Higgins E., Alanazi S., Alshuwayer N.A., Leiper F.C., Leiper J. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. J Clin Med. 2020;9(9):3026. doi: 10.3390/jcm9093026.

13. 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.

14. 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.

15. Kostyunin A., Glushkova T., Velikanova E., Mukhamadiyarov R., Bogdanov L., Akentyeva T., Ovcharenko E., Evtushenko A., Shishkova D., Markova Y., Kutikhin A. Embedding and Backscattered Scanning Electron Microscopy (EM-BSEM) Is Preferential over Immunophenotyping in Relation to Bioprosthetic Heart Valves. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13602. doi: 10.3390/ijms241713602.

16. Bogdanov L., Shishkova D., Mukhamadiyarov R., Velikanova E., Tsepokina A., Terekhov A., Koshelev V., Kanonykina A., Shabaev A., Frolov A., Zagorodnikov N., Kutikhin A. Excessive Adventitial and Perivascular Vascularisation Correlates with Vascular Inflammation and Intimal Hyperplasia. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12156. doi: 10.3390/ijms232012156.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. McQueen A., Warboys C.M. Mechanosignalling pathways that regulate endothelial barrier function. Curr Opin Cell Biol. 2023;84:102213. doi: 10.1016/j.ceb.2023.102213.

23. Hamrangsekachaee M., Wen K., Bencherif S.A., Ebong E.E. Atherosclerosis and endothelial mechanotransduction: current knowledge and models for future research. Am J Physiol Cell Physiol. 2023;324(2):C488-C504. doi: 10.1152/ajpcell.00449.2022.

24. Wang X., Shen Y., Shang M., Liu X., Munn L.L. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2023;119(8):1656-1675. doi: 10.1093/cvr/cvad076.

25. 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.

Для цитирования: *Кошелев В.А., Богданов Л.А., Мухамадияров Р.А., Лазебная А.И., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Ультраструктурные признаки нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток аорты крысы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 191-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-191-203*

To cite: *Koshelev V.A., Bogdanov L.A., Mukhamadiyarov R.A., Lazebnaya A.I., Stepanov A.D., Kutikhin A.G. Electron microscopy signs of normal and dysfunctional rat aortic endothelium. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 191-203. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-191-203*

УДК 616.132-007.64
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-204-213

ONLINE

АВТОМАТИЗАЦИЯ ОППОРТУНИСТИЧЕСКОГО КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОГО СКРИНИНГА АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Р. Коденко[1, 2], А.В. Владзимирский[1], О.В. Омелянская[1], М.М. Сучилова[1], И.А. Блохин[1], Д.В. Гатин[1], Р.В. Решетников[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», ул. Петровка, 24, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 127051; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 105005

Основные положения

• Компьютерная томография (КТ) без использования внутривенных контрастных веществ является перспективной модальностью для оппортунистического скрининга аневризмы брюшного отдела аорты (АБА).

• Автоматизация оппортунистического скрининга АБА по данным КТ – одно из перспективных направлений использования технологий искусственного интеллекта (ИИ).

• Развитие алгоритмов ИИ для оппортунистического скрининга АБА по данным КТ в настоящее время ограничено по причине высоких трудозатрат при подготовке наборов данных для обучения и тестирования ИИ.

Резюме

Аневризма брюшного отдела – заболевание сердечно-сосудистой системы, для которого характерны скрытое течение и неблагоприятный прогноз. Своевременная диагностика заболевания достоверно снижает операционные риски и послеоперационные осложнения. В работе рассмотрены методы лучевой диагностики, применяемые для выявления и оценки данного состояния, в частности в рамках целевого и оппортунистического скрининга. Для последнего исследованы перспективы автоматизации с помощью технологий искусственного интеллекта, которые уже зарекомендовали себя как эффективные инструменты оптимизации рентгенологического описания исследований по целому ряду направлений. В данном обзоре продемонстрировано сравнительно слабое развитие алгоритмов искусственного интеллекта для оппортунистического скрининга аневризм брюшного отдела аорты по данным неконтрастного КТ-исследования органов брюшной полости. Проанализированы возможные причины такого явления и потенциальные пути развития данной предметной области.

Ключевые слова Аневризма брюшной аорты • Оппортунистический скрининг • Компьютерная томография • Искусственный интеллект

Поступила в редакцию: *19.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.10.2024;* ***принята к печати:*** *16.11.2024*

AUTOMATED OPPORTUNISTIC CT-SCREENING OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS USING ARTIFICIAL INTELLIGENCE: PROSPECTS AND CHALLENGES (LITERATURE REVIEW)

M.R. Kodenko[1, 2], A.V. Vladzimirskyy[1], O.V. Omelyanskaya[1], M.M. Suchilova[1], I.A. Blokhin[1], D.V. Gatin[1], R.V. Reshetnikov[1]

[1] State Budgetary Health Care Institution of the Moscow city "Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies Department of Health of the City of Moscow", 24, Petrovka St., bld. 1., Moscow, Russian Federation, 127051; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bauman Moscow State Technical University", 2-ya Baumanskaya St., bld. 5, Pde. 1, Moscow, Russian Federation, 105005

Для корреспонденции: *Мария Романовна Коденко, m.r.kodenko@yandex.ru; адрес: ул. Петровка, 24, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 127051*

Corresponding author: *Maria R. Kodenko, m.r.kodenko@yandex.ru; address: 24, Petrovka St., bld. 1., Moscow, Russian Federation, 127051*

Highlights

• Non-contrast computed tomography (CT) scan is a promising modality for opportunistic screening of abdominal aortic aneurysm (AAA).

• Automation of opportunistic screening of AAA according to CT data is a promising use of artificial intelligence (AI) technologies.

• The development of AI algorithms for opportunistic screening of AAA based on CT data is currently limited due to the high labor costs in preparing datasets for AI training and testing.

Abstract

Abdominal aortic aneurysm is a cardiovascular disease characterized by a latent progression and adverse prognosis. Timely diagnosis reduces surgical risks and postoperative complications. Diagnostic imaging methods used to detect and evaluate this disease, particularly in targeted and opportunistic screening, are reviewed. The prospects of automation using artificial intelligence technologies for opportunistic screening are explored, moreover, they have already proven to be effective tools for optimizing radiology reports in several fields. This review highlights, however, relatively poor development of artificial intelligence algorithms for opportunistic screening of abdominal aortic aneurysms on native non-contrast abdominal CT studies. Possible reasons for this phenomenon and potential ways of development of this subject area are investigated.

Keywords Abdominal aortic aneurysm • Opportunistic screening • Computed tomography • Artificial intelligence

Received: *19.09.2024;* ***received in revised form:*** *04.10.2024;* ***accepted:*** *16.11.2024*

Список сокращений

АБА – аневризма брюшной аорты
ИИ – искусственный интеллект
КТ – компьютерная томография
НД – набор данных
УЗИ – ультразвуковое исследование

REVIEWS

Введение

Аневризма брюшного отдела аорты (АБА) – заболевание сердечно-сосудистой системы (код МКБ-10 I71.4 [1]), сопровождающееся увеличением диаметра просвета брюшного отдела аорты от 30 мм и более [2]. По данным министерства здравоохранения Российской Федерации, распространенность АБА составляет от 0,01 до 0,04% в зависимости от региона [3], причем более 80% пациентов – мужчины старше 65 лет. Для мировой статистики характерны более высокие показатели заболеваемости АБА при сходном распределении по возрасту и полу. Так, по результатам метаанализа 54 исследований из 19 стран [4], распространенность аневризм у лиц в возрасте от 30 до 79 лет достигает 0,92%. К изученным факторам риска развития АБА помимо мужского пола и возраста старше 65 лет [5, 6] также относят курение [7], генетическую предрасположенность, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (в частности, атеросклероз и гипертонию [8]), нарушение обмена веществ, травмы и аневризмы в иных отделах аорты [3]. Естественное клиническое течение АБА характеризуется отсутствием специфических симптомов на ранних стадиях и стремительным развитием: скорость роста аневризм составляет от 1,3 до 3,6 мм/год для диаметров от 30 до 50 мм соответственно, согласно результатам метаанализа RESCAN [9]. Однако даже при появлении симптоматики (например, боль в области поясницы, боль в животе, боль в боку, пульсирующая боль в паху [10]) абдоминальная локализация патологии существенно расширяет дифференциальный диагностический ряд АБА, затрудняя ее обнаружение [11]. Наиболее грозное осложнение АБА – разрыв (вероятность летального исхода превышает 80% [12]). Частота разрывов аневризм брюшной аорты составляет от 5,6 до 17,5 случая на 100 тыс. смертей населения [13].

Диагностика и лечение пациентов с АБА регламентируется клиническими рекомендациями. В настоящее время существует консенсус специалистов в отношении применения ультразвукового исследования (УЗИ) для скрининга и периодического мониторинга аневризм вплоть до достижения критического размера, компьютерной томографической (КТ) ангиографии – для планирования операции и оценки постоперационного состояния [3]. Диагностика АБА, как случайной находки при проведении исследования по иным причинам, носит название «оппортунистический скрининг» [14]. Несмотря

на отработанную методологию проведения скрининговых исследований [15], потенциал оппортунистического скрининга АБА может достигать 364 ежегодно регистрируемых случая [16]. Механизм случайного обнаружения АБА в частности является главенствующим в регионах, где отсутствует организованный скрининг [17]. КТ-исследование без внутривенного контрастирования – одна из перспективных модальностей для данного типа скрининговых исследований. Однако анализ таких исследований в ручном режиме ассоциирован с высокими трудозатратами, что актуализирует задачу его автоматизации с использованием технологий искусственного интеллекта (ИИ).

Цель данного обзора – систематизация данных о потенциале КТ-скрининга АБА и перспективах его автоматизации с использованием технологий искусственного интеллекта.

Стратегия поиска и отбора релевантной литературы

Поиск источников выполнен в научных базах данных PubMed, eLibrary и поисковой системе Google Scholar за период с 2000 по 2023 г. по следующим ключевым словам: «аорта», «аневризма», «компьютерная томография», «оппортунистический скрининг», «ультразвуковое исследование», «искусственный интеллект», «набор данных», aorta, aneurysm, computed tomography, opportunistic screening, artificial intelligence, ultrasound, dataset. Двумя авторами независимо произведен первоначальный анализ названий и абстрактов источников, чтобы оценить их соответствие теме литературного обзора. Включены оригинальные исследования и метаанализы, клинические случаи, литературные обзоры. Источники литературы включенных публикаций дополнительно проанализированы на предмет релевантности. Последняя дата поиска – сентябрь 2023 г.

Результаты и обсуждение

Сопоставление УЗИ и КТ как методов первичной диагностики АБА

УЗИ является предпочтительным методом скрининга АБА по причине доступности, а также высоких показателей чувствительности (94–100%) и специфичности (98–100%) [18]. КТ обладает большими показателями точности в отношении измерения диаметра аневризмы по сравнению с УЗИ, при этом отмечается устойчивое занижение размеров на УЗИ [19]. Этому существует несколько объяснений. Во-первых, УЗИ имеет меньшее разрешение изображений, чем КТ, что может повлиять на точность локализации границ сосуда [20]. Во-вторых, во многих исследованиях максимальный размер аневризмы по данным КТ определяется как максимальный поперечный диаметр АБА в любом направлении, в то время как для УЗИ – это наибольший передне-задний или поперечный размер [20]. Кроме того, КТ демонстрирует сравнительно высокую воспроизводимость измерений [21] по причине высокого разрешения изображения [22], операторонезависимости метода и возможности трехмерной реконструкции данных, позволяющей оценить размеры в различных проекциях сосуда. В то же время КТ ассоциирована с лучевой нагрузкой на пациента, по этой причине использование данного метода для обнаружения АБА ограничено оппортунистическим сценарием.

Оппортунистический КТ-скрининг АБА

Потенциал КТ для оппортунистического скрининга АБА обусловлен двумя существенными аспектами. Во-первых, данная патология нередко является случайной находкой при проведении КТ-исследований органов брюшной полости (КТ ОБП): от 2,2% (91 случай за год [23]) до 5,8% (187 случаев за 1,5 года [24]) всех проводимых исследований. Во-вторых, ежегодно в РФ проводят до 22,8 млн КТ-исследований, из которых 0,2% приходятся на КТ ОБП без контрастного усиления [25]. Следовательно, оппортунистический потенциал КТ в отношении АБА может достигать 2,5 тыс. случаев в год. Стоит также отметить внушительный объем КТ-данных, аккумулированных в Единой радиологической информационной системе (ЕРИС) [26], доступных для ретроспективного аудита.

Однако оппортунистический скрининг АБА на КТ имеет ряд методологических особенностей. В рутинном сценарии врач-рентгенолог обязан описать находку только в тех случаях, когда она является клинически значимой. Под этим термином понимают состояние органа или ткани, существенно влияющее на тактику ведения пациента. Причины пропусков при рентгенологическом описании связаны с техническими дефектами изображения и когнитивными искажениями [27]. Среди последних часто (до 22% [28]) встречается так называемый удовлетворенный поиск – прекращение анализа исследования при обнаружении целевой патологии. АБА относится к клинически важным находкам, однако, как будет показано ниже, в отсутствие контрастного усиления визуальный анализ брюшного отдела аорты затруднен, что нередко приводит к пропуску данной патологии. Неизбежность когнитивных искажений вкупе с общеизвестными недостатками ручной обработки больших объемов данных [29] обусловливают актуальность применения технологий автоматизированного анализа, в том числе с использованием ИИ в качестве вспомогательного инструмента врача-рентгенолога. Преимущества такого подхода были успешно продемонстрированы в рамках проектов «Московский скрининг рака легкого» [30, 31] и «Московский эксперимент по внедрению компьютерного зрения» [32].

Применение технологий ИИ: текущее состояние

Несмотря на активное внедрение технологий ИИ в лучевую диагностику, проведенный ранее систематический обзор существующих решений для оппортунистического скрининга АБА [33] демонстрирует слабое развитие данной области. При внушительном числе работ (более 100 тыс.) по поисковому запросу в PubMed и Google Scholar, объединяющему термины «АБА», «КТ», «скрининг» и «ИИ», автоматизация оппортунистического скрининга данной патологии по-прежнему остается нерешенной задачей. Критерии включения были сформированы так, чтобы охватить работы, содержащие данные о результатах применения ИИ для обнаружения и/или оценки размеров АБА не только в рамках оппортунистического скрининга, но и в рутинном анализе неконтрастных КТ-изображений. Тем не менее анализ 730 первично отобранных литературных источников позволил включить только 8 исследований, метаанализ которых показал высокие показатели чувствительности (95%), специфичности (96,6%) и диагностической точности (95,2%) [33]. Впрочем методологическое качество работ вызывало серьезные сомнения: среди основных недостатков дизайна большинства исследований (75%) отмечена несбалансированность либо нерепрезентативность набора данных, т. е. несоответствие выборки характеристикам популяции. Полученные результаты подтверждают общеизвестный тезис, согласно которому основным сдерживающим фактором внедрения технологий ИИ в оппортунистический скрининг АБА является малое количество репрезентативных наборов данных (НД) для обучения и тестирования алгоритмов ИИ [34].

Набор данных – это совокупность данных, прошедших предварительную обработку в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации об информационных технологиях и о защите информации. Подготовка НД для обучения и тестирования алгоритмов ИИ традиционно осуществляется медицинскими экспертами. Для определения АБА на КТ-изображении необходимо последовательно решить три задачи: *детектировать* объект (аорта), *сегментировать* область интереса (просвет сосуда и его стенку), измерить диаметр просвета и на основании результата измерения *классифицировать* исследование (норма или патология) [35, 36]. Среди перечисленных задач наиболее ресурсозатратной является сегментация медицинского изображения, охватывающая широкий круг потенциально автоматизируемых рутинных операций (рис. 1). Основные недостатки ручной сегментации хорошо известны – это трудоемкий, дорогостоящий метод, требующий привлечения нескольких разметчиков (в т. ч. экспертного уровня) для достижения приемлемого уровня согласованности результатов разметки. «Золотой стандарт» сегментации аорты – ручная разметка врачами-рентгенологами на контрастно-усиленном КТ-изображении [3]. Существует большое число работ, посвященных алгоритмам полуавтоматической сегментации брюшной аорты на контрастно-усиленном КТ-изображении, позволяющих существенно снизить трудозатраты данного этапа [37].

Подготовка НД для обучения и тестирования алгоритмов ИИ: проблемы

Оппортунистический скрининг, напротив, предполагает работу с нецелевыми, то есть не-ангиографическими КТ-исследованиями. Сегментация аорты при таком сценарии ассоциирована с высокими трудозатратами, так как помимо стандартных недостатков ручной разметки данных увеличивается доля изображений, для которых потребуется экспертное мнение. Это связано с тем, что отсутствие контрастного усиления затрудняет задачу выделения границ области интереса в месте контакта с прилежащими к сосуду мышцами в силу сходства их рентгеновской плотности: плотность крови составляет 30–45 HU, мышечной ткани – от 34 до 50 HU [38]. Пример сравнения разметки на неконтрастном и контрастно-усиленном КТ-изображении брюшного отдела аорты представлен на рис. 2.

Вопрос точности ручной сегментации аорты на неконтрастных КТ-изображениях слабо освещен в литературе, при этом представленные результаты

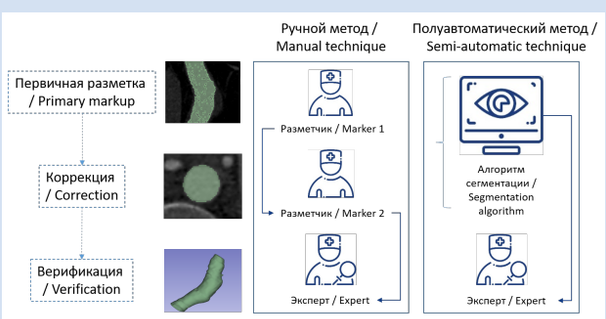


Рисунок 1. Схема подготовки набора данных стандартным методом и с применением полуавтоматических методов сегментации

Figure 1. Scheme of dataset preparation using standard method and semi-automatic segmentation methods

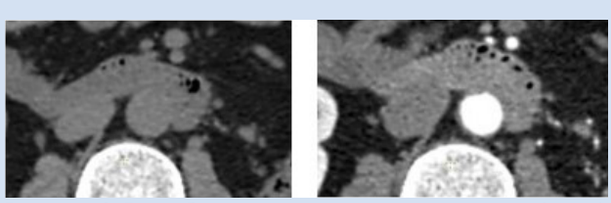


Рисунок 2. Вид области интереса на неконтрастном (слева) и контрастно-усиленном (справа) КТ-изображении. Параметры визуализации: аксиальная плоскость, ширина диапазона интенсивностей составляет 300 HU, центр диапазона равен +50HU

Figure 2. View of the region of interest on non-contrast (left) and contrast-enhanced (right) CT images. Imaging parameters: axial plane, intensity range width is 300 HU, range center is +50HU

могут оказаться завышенными по причине низкого методологического качества исследований [33]. Результаты собственных исследований демонстрируют вариабельность коэффициента Дайса – Соренса (Dise–Soerence Coefficient, DCS) на уровне 0,76–0,96 [39]. Участки контакта области интереса с окружающей мышечной тканью являются источником неопределенности при создании сегментационной маски (рис. 3). Повышение качества и согласованности разметки возможно за счет использования трехмерной реконструкции [40], однако этот прием увеличивает трудозатраты и усложняет процесс разметки.

Подготовка НД для обучения и тестирования алгоритмов ИИ: существующие подходы

В настоящее время поиск возможных решений в основном связывают с применением технологий ИИ, однако число таких исследований невелико, а их дизайн не всегда состоятелен. Так, J.T. Lu и соавт. в рамках доклада на конференции [41] о применении нейронной сети для сегментации АБА приводят DSC в диапазоне 0,9 ± 0,5 на выборке из 25 неконтрастных КТ-исследований, однако в работе не указано, как и кем была выполнена эталонная (ручная) сегментация. Ö.F. Bozkir и соавт. сообщают о значении DSC, достигающем 0,9 по данным сканирования грудной и брюшной аорты 38 пациентов, однако доля неконтрастных исследований не указана [42].

Также известен подход создания искусственных размеченных КТ-изображений аорты. Для этих целей используют нейросети генеративно-состязательного типа (generative artificial network, GAN), позволяющие на основе обучающей выборки создавать новые, не идентичные исходным изображения [43]. Несмотря на успехи применения GAN для создания неконтрастных КТ-изображений брюшного отдела аорты [40], применение искусственно созданных наборов данных для обучения ИИ имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, синтетические наборы данных могут содержать ошибки, быть ограниченными относительно ряда признаков из-за недостаточной изменчивости и корреляции в исходной выборке: элементы с редкими признаками могут быть исключены из конечной выборки [44]. Во-вторых, существует риск возникновения систематической ошибки, который сохраняется даже при корректной методологии подготовки исходного набора данных [45]. При этом замкнутый цикл обучения способен усугубить этот эффект за счет накопления подобных ошибок на каждой итерации обучения. Наконец, применение синтеза данных с помощью GAN-подхода, может повлечь за собой создание новых, несвойственных реальным данным элементов.

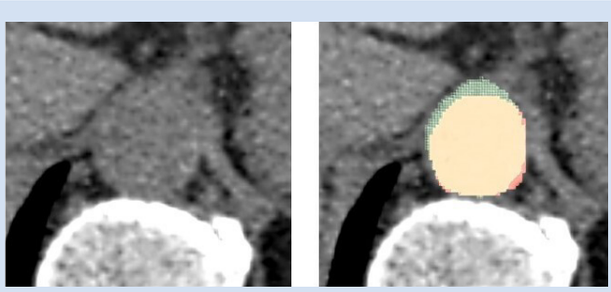


Рисунок 3. Пример ручной сегментации области интереса (аорта) на КТ-изображении в отсутствие контрастного усиления для DSC 0,76. Слева показано исходное изображение, справа – размеченное. Сплошным цветом показано пересечение масок. Параметры визуализации: аксиальная плоскость, ширина диапазона интенсивностей составляет 300 HU, центр диапазона равен +50HU

Figure 3. Example of manual segmentation of the region of interest (aorta) on a CT image in the absence of contrast enhancement for DSC 0.76. The original image is shown on the left and the segmented image on the right. The intersection of the masks is shown in solid color. Imaging parameters: axial plane, intensity range width is 300 HU, range center is +50HU

Таким образом, в настоящее время методология сегментации аорты на неконтрастных КТ-изображениях из-за ряда технических особенностей обработки таких данных в основном ограничивается ручными методами. Это является основным сдерживающим фактором развития ИИ и внедрения его для автоматизации оппортунистического скрининга АБА на КТ. Перспективными, на наш взгляд, являются методы, направленные на поиск новых решений в области обработки КТ-изображений [46, 47].

Заключение

Аневризма брюшной аорты является опасным заболеванием, для которого характерны скрытое течение и неблагоприятный прогноз. Своевременная диагностика АБА является ключевым фактором снижения риска осложнений и напрямую влияет на эффективность лечения. В данном обзоре продемонстрирован оппортунистический потенциал КТ в отношении АБА, основанный на достаточной (до 5,8%) доле пропусков АБА на КТ-изображениях без контрастного усиления. Показано, что, несмотря на активное развитие ИИ в сфере оппортунистического скрининга, для АБА число таких алгоритмов сравнительно невелико. Причина медленного развития таких алгоритмов – малый объем репрезентативных обучающих выборок. В свою очередь малое число данных для обучения связано с трудоемким, преимущественно ручным методом их подготовки. Разработка методов автоматизации подготовки наборов данных для обучения таких алгоритмов, которая активно ведется в настоящее время, позволит ускорить развитие оппортунистического КТ-скрининга данной патологии.

Конфликт интересов

М.Р. Коденко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Владзимирский заявляет об отсут-

ствии конфликта интересов. О.В. Омелянская заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.М. Сучилова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.А. Блохин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Гатин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.В. Решетников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках НИОКР «Разработка программного обеспечения для автоматического формирования наборов данных КТ-исследований сердечно-сосудистой системы с подавлением контрастирования для обучения и тестирования алгоритмов на основе искусственного интеллекта» (№ ЕГИСУ: 123031500002-1) в соответствии с приказом от 21.12.2022 г. № 1196 «Об утверждении государственных заданий, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет средств бюджета города Москвы государственным бюджетным (автономным) учреждениям подведомственным Департаменту здравоохранения города Москвы, на 2023 год и плановый период 2024 и 2025 годов» Департамента здравоохранения города Москвы.

Информация об авторах

Коденко Мария Романовна, младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; аспирант кафедры «Биомедицинские технические системы» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0166-3768

Владзимирский Антон Вячеславович, заместитель директора по научной работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2990-7736

Омелянская Ольга Васильевна, руководитель по управлению подразделениями Дирекции Наука государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0245-4431

Сучилова Мария Максимовна, младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1117-0294

Блохин Иван Андреевич, начальник сектора исследований в лучевой диагностике государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2681-9378

Гатин Денис Вадимович, младший научный сотрудник отдела научных медицинских исследований государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Решетников Роман Владимирович, руководитель отдела научных медицинских исследований государственного

Author Information Form

Kodenko Maria R., Junior Researcher at the Department of Scientific Medical Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; Postgraduate Student at the Department of Biomedical Technical Systems, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bauman Moscow State Technical University”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0166-3768

Vladzimirskyy Anton V., Deputy Director for Science, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2990-7736

Omelyanskaya Olga V., Head of Department of Management for Directorate of Science, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0245-4431

Suchilova Maria M., Junior Researcher at the Department of Scientific Medical Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1117-0294

Blokhin Ivan A., Head of the Radiation Diagnostics Research Sector, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2681-9378

Gatin Denis V., Junior Researcher at the Department of Scientific Medical Research, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation

Reshetnikov Roman V., Head of the Department of Scientific Medical Research, State Budgetary Healthcare Institution

бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9661-0254

of the Moscow city “Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of Moscow”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9661-0254

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

KMR – 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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICD-10 Version: 2019. Режим доступа: https://icd.who.int/browse10/2019/en (дата обращения 21.11.2023).

2. Ellis M., Powell J.T., Greenhalgh R.M. Limitations of ultrasonography in surveillance of small abdominal aortic aneurysms // British Journal of Surgery. 1991. Vol. 78, № 5. doi: 10.1002/bjs.1800780529

3. Клинические рекомендации «Аневризмы брюшной аорты» Режим доступа: https://angiolsurgery.org/library/recommendations/2022/aneurysm/ (дата обращения 23.11.2023).

4. Song P. et al. The Global and Regional Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Modeling Analysis // Ann Surg. 2023. Vol. 277, № 6. doi: 10.1097/SLA.0000000000005716.

5. Jahangir E. et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: A prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the southern community cohort study // J Epidemiol Community Health (1978). 2015. Vol. 69, № 5. doi: 10.1136/jech-2014-204920.

6. Altobelli E. et al. Risk factors for abdominal aortic aneurysm in population-based studies: A systematic review and meta-analysis // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018. Vol. 15, № 12. doi: 10.3390/ijerph15122805.

7. Lederle F.A. et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. // Arch Intern Med. 2000. Vol. 160, № 10. doi: 10.1001/archinte.160.10.1425.

8. Takei H. et al. Screening for abdominal aortic aneurysm and occlusive peripheral vascular disease in Japanese residents // Surg Today. 1995. Vol. 25, № 7.

9. Sweeting M.J. et al. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms // British Journal of Surgery. 2012. Vol. 99, № 5. doi: 10.1002/bjs.8707.

10. Anagnostakos J., Lal B. K. Abdominal aortic aneurysms //Progress in cardiovascular diseases. – 2021. – Т. 65. – С. 34-43. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.009

11. Garrity B.M., Sugarman E., Pulley S. Abdominal aortic aneurysm rupture presenting with focal weakness and altered mental status: a case report // Int J Emerg Med. 2022. Vol. 15, № 1. doi: 10.1186/s12245-022-00433-5.

12. Reimerink J.J. et al. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm // British Journal of Surgery. 2013. Vol. 100, № 11. doi: 10.1002/bjs.9235.

13. Hoornweg L.L. et al. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2008. Vol. 35, № 5. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.11.019.

14. Самородская И. В. Скрининг в кардиологии //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. – №. 4. – С. 92-100.

15. Shaw P. M., Loree J., Gibbons R. C. Abdominal aortic aneurysm. – 2017. PMID: 29262134.

16. van Walraven C, Wong J, Morant K, Jennings A, Jetty P, Forster AJ. Incidence, follow-up, and outcomes of incidental abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2010 Aug;52(2):282-9.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.006. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541348.

17. Castro-Ferreira R. et al. Incidental abdominal aortic aneurysms are largely undocumented and unmonitored // Ann Vasc Surg. 2021. Vol. 77. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.027.

18. Guirguis-Blake J.M. et al. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019. Vol. 322, № 22. doi: 10.1001/jama.2019.17021.

19. Manning B.J. et al. Abdominal aortic aneurysm

diameter: A comparison of ultrasound measurements with those from standard and three-dimensional computed tomography reconstruction // J Vasc Surg. 2009. Vol. 50, № 2. P. 263–268. doi: 10.1016/j.jvs.2009.02.243.

20. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention // BioMed Research International. 2014. Vol. 2014. doi: 10.1155/2014/741018.

21. Zha Y. et al. Quantitative aortic distensibility measurement using CT in patients with abdominal aortic aneurysm: Reproducibility and clinical relevance // Biomed Res Int. 2017. Vol. 2017. doi: 10.1155/2017/5436927.

22. Lin E., Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? // J Cardiovasc Comput Tomogr. 2009. Vol. 3, № 6. doi: 10.1016/j.jcct.2009.07.003

23. Gordon J.R.S. et al. Failure to recognize newly identified aortic dilations in a health care system with an advanced electronic medical record // Ann Intern Med. 2009. Vol. 151, № 1. doi: 10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00005.

24. Claridge R. et al. Measuring abdominal aortic diameters in routine abdominal computed tomography scans and implications for abdominal aortic aneurysm screening // J Vasc Surg. 2017. Vol. 65, № 6. P. 1637–1642. doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.044.

25. Dashboard как мощный инструмент для управленческих решений. Режим доступа: https://telemedai.ru/press-centr/novosti/dashboard-kak-moshnyj-instrument-dlya-upravlencheskih-reshenij?ysclid=lp86vadx1w703586444 (дата обращения 21.11.2023).

26. Единый радиологический информационный сервис. Режим доступа: https://telemedai.ru/proekty/edinyj-radiologicheskij-informacionnyj-servis_2020?ysclid=lp86zvv33a625269831 (дата обращения 21.11.2023)

27. Lee C.S. et al. Cognitive and system factors contributing to diagnostic errors in radiology // American Journal of Roentgenology. 2013. Vol. 201, № 3. doi: 10.2214/AJR.12.10375.

28. Kim Y.W., Mansfield L.T. Fool me twice: Delayed diagnoses in radiology with emphasis on perpetuated errors // American Journal of Roentgenology. 2014. Vol. 202, № 3. doi: 10.2214/AJR.13.11493.

29. Aiello M. et al. The challenges of diagnostic imaging in the era of big data // J Clin Med. 2019. Vol. 8, № 3. doi: 10.3390/jcm8030316.

30. Zakharova D.K. et al. Hepatic Steatosis Detection by Computer Vision During Chest Low-Dose Computed Tomography in Lung Cancer Screening Program // Journal of radiology and nuclear medicine. 2023. Vol. 104, № 1.

31. Васильев Ю.А., Тыров И.А., Владзимирский А.В., Арзамасов К.М., Шулькин И.М., Кожихина Д.Д., Пестренин Л.Д. Двойной просмотр результатов маммографии с применением технологий искусственного интеллекта: новая модель организации массовых профилактических исследований // Digital Diagnostics. - 2023. - Т. 4. - №2. - С. 93-104. doi: 10.17816/DD321423.

32. Морозов С.П., Владзимирский А.В., Шулькин И.М., Ледихова Н.В., Арзамасов К.М., Андрейченко А.Е., Логунова Т.А., Омелянская О.В., Гусев А.В. Целесообразность применения технологий искусственного интеллекта в лучевой диагностике (результаты первого года Московского эксперимента по компьютерному зрению). Врач и информационные технологии. 2022; 1: 12-29.

33. Kodenko M.R. et al. Diagnostic Accuracy of AI for Opportunistic Screening of Abdominal Aortic Aneurysm in CT: A Systematic Review and Narrative Synthesis // Diagnostics. 2022. Vol. 12, № 12. doi: 10.3390/diagnostics12123197.

34. Maheswari J. P. Breaking the curse of small datasets in Machine Learning: Part 1 //Towardsdatascience. com. – 2018.

35. Подготовка набора данных для обучения и тестирования программного обеспечения на основе технологии искусственного интеллекта : Учебно-методическое пособие / Ю. А. Васильев, К. М. Арзамасов, А. В. Владзимирский [и др.]. – Москва : Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, 2023. – 108 с. – EDN OGKFGM.

36. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023621046 Российская Федерация. MosMedData: КТ с признаками аневризмы брюшного отдела аорты : № 2023620795 : заявл. 24.03.2023 : опубл. 30.03.2023 / Ю. А. Васильев, Е. В. Туравилова, И. М. Шулькин [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

37. Lareyre F. et al. Artificial intelligence and automatic segmentation of abdominal aortic aneurysm: Past, present, and future // J Vasc Surg. 2021. Vol. 74, № 1. P. 347–348. doi: 10.1016/j.jvs.2021.01.073.

38. Barnard R. et al. Machine learning for automatic paraspinous muscle area and attenuation measures on low-dose chest CT scans // Elsevier. doi: 10.1016/j.acra.2019.06.017.

39. Kodenko M.R., Makarova T.A. Preparation of abdominal computed tomography data set for patients with abdominal aortic aneurysm // Digital Diagnostics. 2023. Vol. 4, № 1S. doi: 10.17816/DD430355

40. Chandrashekar A. et al. A deep learning approach to generate contrast-enhanced computerised tomography angiograms without the use of intravenous contrast agents // Eur Heart J. Oxford University Press (OUP), 2020. Vol. 41, № Supplement_2.

41. Lu J.-T. et al. DeepAAA: Clinically Applicable and Generalizable Detection of Abdominal Aortic Aneurysm Using Deep Learning. 2019. P. 723–731.

42. BOZKIR Ö. F. et al. Segmentation of the Aorta in CTA Images Using Deep Learning Methods. – 2023.

43. Goodfellow I. et al. Generative adversarial networks // Commun ACM. 2020. Vol. 63, № 11.

44. Lucini F. The Real Deal About Synthetic Data. Режим доступа: https://sloanreview.mit.edu/article/the-real-deal-about-synthetic-data/ (дата обращения 21.11.2023).

45. Zhao Q., Adeli E., Pohl K.M. Training confounder-free deep learning models for medical applications // Nature Communications 2020 11:1. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 11, № 1. P. 1–9. doi: 10.1038/s41467-020-19784-9

46. Коденко М.Р., Кульберг Н.С., Самородов А.В. «Анализ высокоплотностного компонента содержимого брюшной аорты при КТ-ангиографии». Сборник тезисов XXX Международной конференции «Математика. Компьютер. Образование» – 2023 – Режим доступа: http://www.mce.su/rus/archive/abstracts/mce30/sect288919/doc417793 (дата обращения: 30.03.2023 г.)

47. Kodenko, M. R., Vasilev, Y. A., Kulberg, N. S., Samorodov, A. V., Vladzimirskyy, A. V., Omelyanskaya, O. V., Reshetnikov, R. V. Contrast-agent-induced deterministic component of CT-density in the abdominal aorta during routine angiography: proof of concept study. arXiv preprint arXiv:2310.20243. Режим доступа: https://doi.org/10.48550/arXiv.2310.20243 (дата обращения: 10.11.2023 г.)

REFERENCES

1. ICD-10 Version:2019 [Internet]. Available at: https://icd.who.int/browse10/2019/en (accessed 21.11.2022)

2. Ellis M., Powell J.T., Greenhalgh R.M. Limitations of ultrasonography in surveillance of small abdominal aortic aneurysms // British Journal of Surgery. 1991. Vol. 78, № 5. doi: 10.1002/bjs.1800780529

3. Klinicheskie rekomendacii «Anevrizmy brjushnoj aorty» Available at: https://angiolsurgery.org/library/recommendations/2022/aneurysm/ (accessed 23.11.2023).

4. Song P. et al. The Global and Regional Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review and Modeling Analysis // Ann Surg. 2023. Vol. 277, № 6. doi: 10.1097/SLA.0000000000005716.

5. Jahangir E. et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: A prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the southern community cohort study // J Epidemiol Community Health (1978). 2015. Vol. 69, № 5. doi: 10.1136/jech-2014-204920.

6. Altobelli E. et al. Risk factors for abdominal aortic aneurysm in population-based studies: A systematic review and meta-analysis // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018. Vol. 15, № 12. doi: 10.3390/ijerph15122805.

7. Lederle F.A. et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. // Arch Intern Med. 2000. Vol. 160, № 10. doi: 10.1001/archinte.160.10.1425.

8. Takei H. et al. Screening for abdominal aortic aneurysm and occlusive peripheral vascular disease in Japanese residents // Surg Today. 1995. Vol. 25, № 7.

9. Sweeting M.J. et al. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms // British Journal of Surgery. 2012. Vol. 99, № 5. doi: 10.1002/bjs.8707.

10. Anagnostakos J., Lal B. K. Abdominal aortic aneurysms //Progress in cardiovascular diseases. – 2021. – Т. 65. – С. 34-43. doi:10.1016/j.pcad.2021.03.009

11. Garrity B.M., Sugarman E., Pulley S. Abdominal aortic aneurysm rupture presenting with focal weakness and altered mental status: a case report // Int J Emerg Med. 2022. Vol. 15, № 1. doi: 10.1186/s12245-022-00433-5.

12. Reimerink J.J. et al. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm // British Journal of Surgery. 2013. Vol. 100, № 11. doi: 10.1002/bjs.9235.

13. Hoornweg L.L. et al. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2008. Vol. 35, № 5. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.11.019.

14. Самородская И. В. Скрининг в кардиологии //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. – №. 4. – С. 92-100.

15. Shaw P. M., Loree J., Gibbons R. C. Abdominal aortic aneurysm. – 2017. PMID: 29262134.

16. van Walraven C, Wong J, Morant K, Jennings A, Jetty P, Forster AJ. Incidence, follow-up, and outcomes of incidental abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2010 Aug;52(2):282-9.e1-2. doi: 10.1016/j.jvs.2010.03.006. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20541348.

17. Castro-Ferreira R. et al. Incidental abdominal aortic aneurysms are largely undocumented and unmonitored // Ann Vasc Surg. 2021. Vol. 77. doi: 10.1016/j.avsg.2021.05.027.

18. Guirguis-Blake J.M. et al. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2019. Vol. 322, № 22. doi: 10.1001/jama.2019.17021.

19. Manning B.J. et al. Abdominal aortic aneurysm diameter: A comparison of ultrasound measurements with those from standard and three-dimensional computed tomography reconstruction // J Vasc Surg. 2009. Vol. 50, № 2. P. 263–268. doi: 10.1016/j.jvs.2009.02.243.

20. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A. Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention // BioMed Research International. 2014. Vol. 2014. doi: 10.1155/2014/741018.

21. Zha Y. et al. Quantitative aortic distensibility measurement using CT in patients with abdominal aortic aneurysm: Reproducibility and clinical relevance // Biomed Res Int. 2017. Vol. 2017. doi: 10.1155/2017/5436927.

22. Lin E., Alessio A. What are the basic concepts of temporal, contrast, and spatial resolution in cardiac CT? // J Cardiovasc Comput Tomogr. 2009. Vol. 3, № 6. doi: 10.1016/j.jcct.2009.07.003

23. Gordon J.R.S. et al. Failure to recognize newly identified aortic dilations in a health care system with an advanced electronic medical record // Ann Intern Med. 2009. Vol. 151, № 1. doi: 10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00005.

24. Claridge R. et al. Measuring abdominal aortic diameters in routine abdominal computed tomography scans and implications for abdominal aortic aneurysm screening // J Vasc Surg. 2017. Vol. 65, № 6. P. 1637–1642. doi: 10.1016/j.jvs.2016.11.044.

25. Dashboard kak moshhnyj instrument dlja upravlencheskih reshenij. Avaliable at: https://telemedai.ru/press-centr/novosti/dashboard-kak-moshnyj-instrument-dlya-upravlencheskih-reshenij?ysclid=lp86vadx1w703586444 (accessed 21.11.2023).

26. Edinyj radiologicheskij informacionnyj servis. Avaliable at: https://telemedai.ru/proekty/edinyj-radiologicheskij-informacionnyj-servis_2020?ysclid=lp86zvv33a625269831 (accessed 21.11.2023)

27. Lee C.S. et al. Cognitive and system factors contributing to diagnostic errors in radiology // American Journal of Roentgenology. 2013. Vol. 201, № 3. doi: 10.2214/AJR.12.10375.

28. Kim Y.W., Mansfield L.T. Fool me twice: Delayed diagnoses in radiology with emphasis on perpetuated errors // American Journal of Roentgenology. 2014. Vol. 202, № 3. doi: 10.2214/AJR.13.11493.

29. Aiello M. et al. The challenges of diagnostic imaging in the era of big data // J Clin Med. 2019. Vol. 8, № 3. doi: 10.3390/jcm8030316.

30. Zakharova D.K. et al. Hepatic Steatosis Detection by Computer Vision During Chest Low-Dose Computed Tomography in Lung Cancer Screening Program // Journal of radiology and nuclear medicine. 2023. Vol. 104, № 1.

31. Vasilev YuA, Tyrov IA, Vladzymyrskyy AV, Arzamasov KM, Shulkin IM, Kozhikhina DD, Pestrenin LD. Double-reading mammograms using artificial intelligence technologies: A new model of mass preventive examination organization. Digital Diagnostics. 2023;4(2):93−104. DOI: https://doi.org/10.17816/DD321423

32. Morozov S.P., Vladzymyrskyy A.V., Shulkin I.M., Ledikhova N.V., Arzamasov K.M., Andreychenko A.E., Logunova T.A., Omelyanskaya O.V., Gusev A.V. Feasibility of using artificial intelligence in radiation diagnostics. Medical doctor and information technology. 2022; 1: 12-29.

33. Kodenko M.R. et al. Diagnostic Accuracy of AI for Opportunistic Screening of Abdominal Aortic Aneurysm in CT: A Systematic Review and Narrative Synthesis // Diagnostics. 2022. Vol. 12, № 12. doi: 10.3390/diagnostics12123197.

34. Maheswari J. P. Breaking the curse of small datasets in Machine Learning: Part 1 //Towardsdatascience. com. – 2018.

35. Podgotovka nabora dannyh dlja obuchenija i testirovanija programmnogo obespechenija na osnove tehnologii iskusstvennogo intellekta : Uchebno-metodicheskoe posobie / Ju. A. Vasil'ev, K. M. Arzamasov, A. V. Vladzimirskij [i dr.]. – Moskva : Nauchno-prakticheskij klinicheskij centr diagnostiki i telemedicinskih tehnologij Departamenta zdravoohranenija goroda Moskvy, 2023. – 108 s. – EDN OGKFGM.

36. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh № 2023621046 Rossijskaja Federacija. MosMedData: KT s priznakami anevrizmy brjushnogo otdela aorty : № 2023620795 : claimed 24.03.2023 : published 30.03.2023 / Ju. A. Vasil'ev, E. V. Turavilova, I. M. Shul'kin et.al ; zajavitel' Moscow center for diagnostic and telemedicine

37. Lareyre F. et al. Artificial intelligence and automatic segmentation of abdominal aortic aneurysm: Past, present, and future // J Vasc Surg. 2021. Vol. 74, № 1. P. 347–348. doi: 10.1016/j.jvs.2021.01.073.

38. Barnard R. et al. Machine learning for automatic paraspinous muscle area and attenuation measures on low-dose chest CT scans // Elsevier. doi: 10.1016/j.acra.2019.06.017.

39. Kodenko M.R., Makarova T.A. Preparation of abdominal computed tomography data set for patients with abdominal aortic aneurysm // Digital Diagnostics. 2023. Vol. 4, № 1S. doi: 10.17816/DD430355

40. Chandrashekar A. et al. A deep learning approach to generate contrast-enhanced computerised tomography angiograms without the use of intravenous contrast agents // Eur Heart J. Oxford University Press (OUP), 2020. Vol. 41, № Supplement_2.

41. Lu J.-T. et al. DeepAAA: Clinically Applicable and Generalizable Detection of Abdominal Aortic Aneurysm Using Deep Learning. 2019. P. 723–731.

42. Bozikor Ö. F. et al. Segmentation of the Aorta in CTA Images Using Deep Learning Methods. – 2023.

43. Goodfellow I. et al. Generative adversarial networks // Commun ACM. 2020. Vol. 63, № 11.

44. Lucini F. The Real Deal About Synthetic Data. Режим доступа: https://sloanreview.mit.edu/article/the-real-deal-about-synthetic-data/ (дата обращения 21.11.2023).

45. Zhao Q., Adeli E., Pohl K.M. Training confounder-free deep learning models for medical applications // Nature Communications 2020 11:1. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 11, № 1. P. 1–9. doi: 10.1038/s41467-020-19784-9

46. Kodenko M.R., Kulberg N.S., Samorodov A.V. "Analysis of high-density component of abdominal aorta contents at CT-angiography". Collection of abstracts of XXX International Conference "Mathematics. Computer. Education" - 2023 – Available at: http://www.mce.su/rus/archive/abstracts/mce30/sect288919/doc417793 (accessed 30.03.2023)

47. Kodenko, M. R., Vasilev, Y. A., Kulberg, N. S., Samorodov, A. V., Vladzimirskyy, A. V., Omelyanskaya, O. V., Reshetnikov, R. V. Contrast-agent-induced deterministic component of CT-density in the abdominal aorta during routine angiography: proof of concept study. arXiv preprint arXiv:2310.20243. Available at: https://doi.org/10.48550/arXiv.2310.20243 (accessed: 10.11.2023 г.)

Для цитирования: *Коденко М.Р., Владзимирский А.В., Омелянская О.В., Сучилова М.М., Блохин И.А., Гатин Д.В., Решетников Р.В. Автоматизация оппортунистического компьютерно-томографического скрининга аневризмы брюшной аорты с использованием искусственного интеллекта: перспективы и проблемы (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 204-213. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-204-213*

To cite: *Kodenko M.R., Vladzimirskyy A.V., Omelyanskaya O.V., Suchilova M.M., Blokhin I.A., Gatin D.V., Reshetnikov R.V. Automated opportunistic CT-screening of abdominal aortic aneurysms using artificial intelligence: prospects and challenges (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 204-213. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-204-213*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-214-228

ONLINE

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В АСПЕКТЕ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Ю.А. Станкевич[1, 2], В.В. Попов[1, 2], О.Б. Богомякова[1, 2], Л.М. Василькив[1, 2], А.А. Тулупов[1, 2], Р.З. Сагдеев[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; [2] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Инсульт является одной из ведущих причин инвалидизации и смерти во всем мире. Минимизация последствий заболевания и потенциация восстановления функционально значимых зон головного мозга представляет собой важную задачу нейрореабилитации. При этом поиск эффективных стратегий реабилитации продолжается с учетом расширения знаний в области нейропластичности на основе возможностей нейровизуализации в изучении механизмов постинсультной структурно-функциональной реорганизации головного мозга.

Резюме

Нейропластичность головного мозга (ГМ) человека характеризуется способностью к изменению его организации в результате адаптации к внешним или внутренним стимулам. Локальные поражения головного мозга, например во время инсульта, приводят к функциональным и когнитивным нарушениям, что проявляется неврологическим дефицитом. Существующие методы нейровизуализации позволяют исследовать как морфо-анатомические, так и функциональные перестройки головного мозга. Методы постинсультной реабилитации наряду с возможностями визуализации процессов нейропластичности ГМ дают возможность оценивать эффективность проводимых мероприятий и восстановление пациента. В обзоре проведен ретроспективный анализ исследований механизмов нейропластичности ГМ и их связи с последними достижениями в нейрореабилитации на примере ишемического инсульта. Своевременное и адекватное использование реабилитационных практик в постинсультном периоде необходимо для наиболее эффективного восстановления пациента с учетом оптимизации экономических затрат.

Ключевые слова Нейропластичность • Нейровизуализация • Нейрореабилитация • Ишемический инсульт

Поступила в редакцию: *30.11.2022;* ***поступила после доработки:*** *08.12.2022;* ***принята к печати:*** *14.12.2022*

VISUALIZATION OF BRAIN NEUROPLASTICITY IN THE ASPECT OF POST-STROKE REHABILITATION

Yu.A. Stankevich[1, 2], V.V. Popov[1, 2], O.B. Bogomyakova[1, 2], L.M. Vasilkiv[1, 2], A.A. Tulupov[1, 2], R.Z. Sagdeev[1]

[1] "Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomography Center" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; [2] Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State University", 1, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Minimizing the consequences of the disease and potentiating the restoration of functionally significant areas of the brain is an important task of neurorehabilitation. At the same time, the search for effective rehabilitation strategies continues, taking into account the expansion of knowledge in the field of neuroplasticity based on the progress of neuroimaging capabilities in studying the mechanisms of post-stroke structural and functional reorganization of the brain.

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

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

Abstract

Neuroplasticity of the human brain is characterized by the ability to change its organization as a result of adaptation to external or internal stimuli. Local brain lesions, for example during a stroke, lead to functional and cognitive impairments of the brain, which is manifested by neurological deficits. Existing neuroimaging methods allow us to study both morpho-anatomical and functional brain rearrangements. Post-stroke rehabilitation methods, along with the possibilities of visualizing the processes of neuroplasticity of brain, make it possible to evaluate the effectiveness of the measures taken and the patient's recovery. In this review, we aimed to conduct a retrospective analysis of studies on the mechanisms of neuroplasticity of brain and their relationship to recent advances in neurorehabilitation using the example of ischemic stroke. Timely and adequate use of rehabilitation practices in the post-stroke period is necessary for the most effective recovery of the patient while optimizing economic costs.

Keywords Neuroplasticity • Neuroimaging • Neurorehabilitation • Ischemic stroke

Received: *30.11.2022;* ***received in revised form:*** *08.12.2022;* ***accepted:*** *14.12.2022*

Список сокращений

ГАМК – γ-аминомасляная кислота
ГМ – головной мозг
МРТ – магнитно-резонансная томография
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

Введение

Головной мозг (ГМ) характеризуется широкими адаптационными и компенсаторными свойствами, направленными на сохранение функций человеческого организма при различных поражениях. Именно этот адаптационный потенциал в ответ на внешние и внутренние стимулы принято называть нейропластичностью [1]. **Целью данного обзора** является ретроспективный анализ исследований в области оценки нейропластичности ГМ и последних достижений в нейрореабилитации после ишемического инсульта. Для этого проведен ретроспективный обзор рандомизированных клинических и перекрестных исследований с поиском в базах данных PubMed, Embase, LILACS, Scopus, eLIBRARY на английском и русском языках. Ключевые слова, использованные для выбора статей, были определены на основе стратегии PICO. Ишемический инсульт выбран как вид поражения головного мозга, так как является распространенным и социально значимым заболеванием, характеризующимся высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью [2], а степень постинсультного восстановления напрямую зависит от индивидуальных особенностей нейропластичности [3, 4]. Кроме того, наряду с основными механизмами нейропластичности и нейрореабилитационными тактиками в обзоре освещены наиболее перспективные в изучении структурно-функциональной реорганизации современные методики магнитно-резонансной томографии (МРТ), которые могут быть использованы для определения постинсультного реабилитационного потенциала.

Механизмы нейропластичности

Способность мозга биологически адаптироваться на протяжении всей жизни включает изменения как на молекулярном, так и клеточном уровне [5, 6]. Молекулярный заключается в активации сигнальных путей, генной транскрипции и синтезе белков. Молекулярные изменения происходят внутриклеточно через сигнальные пути, которые могут активироваться как деполяризацией Ca^{2+}-каналов, так и активацией рецептора N-метил-D-аспартата (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR). Молекулярный механизм запускает кальмодулин-зависимую протеинкиназу, внеклеточно регулируемую киназу 1/2, митоген-активируемую протеинкиназу и нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF). В ядре активируется циклический элемент-связывающий белок, или белковый комплекс ядерного фактора каппа B, что позволяет модулировать транскрипцию генов и белковый синтез процессов пластичности [7]. Так, например, экспрессируются гены немедленного раннего развития (immediate early genes, IEG), такие как *c-Fos, Arc, Egr1/2, C/EBP-β, Fosb, Junb, Sgk1, Nr4a1* и *Dusp1*, которые необходимы для увеличения синаптической активности. Изменения в экспрессии генов на молекулярном уровне, связанные с пластичностью, влияют и на клеточный уровень [8–11].

Пластичность на клеточном уровне реализуется механизмами нейро-, дендрито- и синаптогенеза [12]. При этом нейрогенез происходит не только во время внутриутробного развития и детского возраста, но и на протяжении всей жизни. Установлено, что проли-

ферация и дифференцировка клеток предшественников происходит в субгранулярной и зубчатых зонах гиппокампов соответственно. После процесса отбора посредством апоптотической гибели происходит миграция, созревание и интеграция клеток в мозговую сеть. Кроме того, в наружной субвентрикулярной зоне обнаружена популяция пролиферативных радиальных глиоподобных клеток, которые мигрируют, а также заселяют кору головного мозга, способствуя экспоненциальному росту нейронов во время нейропролиферативных событий у млекопитающих [13]. Описанные выше локусы считаются классическими для пролиферации нейрональных клеток, однако на сегодняшний день в разных исследованиях описываются другие участки головного мозга, участвующие в нейрогенезе. К ним относят обонятельную луковицу, гипоталамус, стриатум, темную субстанцию, кору и миндалевидное тело [14]. В современных исследованиях остается дискутабельным вопрос, являются ли данные локусы первичными для нейропролиферации или сюда мигрируют клетки-предшественники из субвентрикулярной зоны и гипоталамуса для дифференцировки и созревания [15].

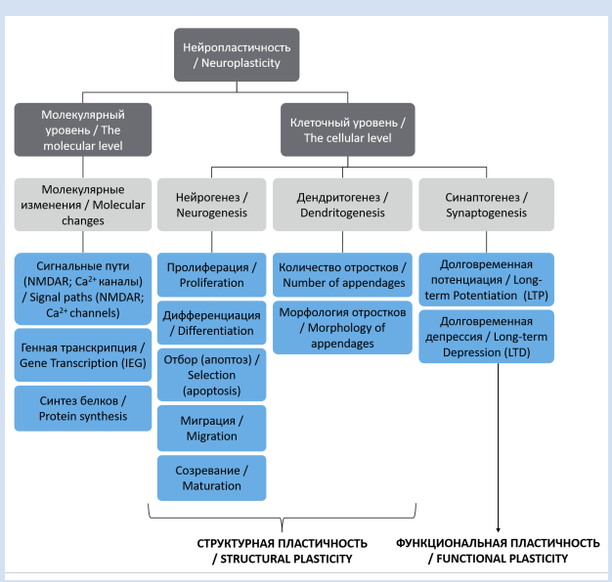
Дендритогенез представляет собой изменение количества и сложности морфологии строения дендритных отростков. При этом может меняться как локализация и количество отростков, так длина и сложность их ветвления [16]. Изменение количества дендритных ветвлений, в том числе под действием γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) или глутамата, вызывает повышение эффективности синаптической передачи.

Синаптическая пластичность реализуется механизмами долговременной потенциации или депрессии, в зависимости от модуляции силы связанности синапсов. Сила связности синапсов регулируется множеством нейротрансмиттеров и нейромедиаторов, основным из которых считается BDNF [17], и включает три основных механизма: а) увеличение количества нейротрансмиттера в синаптических окончаниях; б) повышение афинности постсинаптических рецепторов к нейромедиатору; в) увеличение плотности постсинаптических рецепторов.

Среди механизмов структурной нейрорегенерации при повреждении проводящих путей выделяют рерутинг, при котором отмечено замещение поврежденного аксона, и спраутинг, при котором происходит прорастание новых отростков от рядом расположенных неповрежденных аксонов. Среди механизмов функциональной реорганизации выделяют эквипотенциальность, викариацию и диашиз. Эквипотенциальность при повреждении одной области мозга предполагает возможность поддерживать утраченную функцию благодаря «включению» контралатеральной стороны мозга. Викариация (замещение) реализуется в виде структурно-функциональной реорганизации неповрежденной области мозга со взятием на себя функции поврежденной зоны [18]. Феномен диашиза заключается в нарушении функции нервных центров, расположенных на отдалении от основного очага поражения, при этом функционально связанных с ним системой проводящих путей. В настоящее время продолжаются исследования по изучению и визуализации механизмов нейропластичности [19].

Обобщающее схематическое представление реорганизации головного мозга отображено на *рисунке*.

Одним из распространенных повреждающих факторов головного мозга, демонстрирующих включение процесса нейропластичности, является ишемический инсульт. Ишемический инсульт часто связан с тромботическим или эмболическим событием и представляет собой патологический процесс снижения насыщения пораженных тканей кислородом и глюкозой, что ведет к запуску молекулярного каскада и нарушению гематоэнцефалического барьера [20, 21]. Кроме этого, продукция активных форм кислорода, деполяризация мембран, эксайтотоксичность, воспалительные реакции и гибель клеток также приводят к биоэнергетическому коллапсу пораженных нервных клеток ГМ [22]. Дисфункция митохондрий, снижение уровня аденозинтрифосфата и активности натрий-калиевой помпы способствуют открытию кальциевых каналов, вызывая тяжелые патофизиологические нарушения, формирование мембранных потенциалов, усиление деполяризации и проявление нейротоксичности [23, 24]. Возникают нарушения нейронных функций, обусловленные как непосредственной гибелью клеток в очаге ишемии, так и вышеописанными изменениями в зоне полутени и в визуально интактном веществе головного мозга, которые проявляются неврологическим дефицитом моторики, сенсорных или когнитивных сфер. После произошедшей сосудистой катастрофы нейропластичность подразумевает не только морфологические изменения в структурах



Механизмы нейропластичности
Mechanisms of neuroplasticity

мозга, но и формирование новых нейронных связей, образование новых нейронов, нейробиохимические изменения. На этапе восстановления после инсульта функциональные сети головного мозга перестраиваются и реорганизуются уцелевшими нейронными сетями. Такой механизм может быть основан на высвобождении нейротропных факторов [25], регуляции противовоспалительных цитокинов [26], регенерации трактов [27], структурном ремоделировании синапсов, аксонов и дендритов [28], активации, миграции и дифференцировке эндогенных нейрональных стволовых клеток [29].

Вышеописанные механизмы запускаются внутриклеточной сигнальной системой, регулирующей экспрессию генов, что отражается в структурно-функциональной перестройке не только в очаге ишемии, но и в головном мозге в целом. Например, по результатам исследований у мышей, перенесших инсульт, наблюдается снижение активности дофаминового рецептора D2 (Drd2), аденозинового рецептора A2A (Adora2a) и экспрессии фосфодиэстеразы 10A (Pde10a) в контралатеральной коре [30].

Методы нейровизуализации

Методом выбора при диагностике ишемического инсульта является МРТ. Современные МР-последовательности позволяют визуализировать и оценивать структурно-функциональную перестройку головного мозга в постинсультном периоде, более подробно эти подходы рассмотрены далее.

Исследователи выделяют несколько подходов для изучения процессов реорганизации центральной нервной системы. Одним из таких методов является оценка изменений объемов мозговых структур под действием стимуляции с помощью изовоксельных тонкосрезовых последовательностей 3DT1 multi-echo MPRAGE, T2-SPACE, multi-echo FLASH (MEF), которые позволяют проводить сегментацию, измерение объема, морфологии и структуры головного мозга, что дает возможность интерпретировать данные по исходу клинической ситуации и активации механизмов нейропластичности [31].

МРТ с получением диффузионно-взвешенных данных развивается по пути применения различных математических моделей: изотропной гауссовской (DWI), анизотропной гауссовской (DTI), негауссовской (DKI), безмодельной (GQI).

DWI (diffusion tensor imaging, диффузионно-тензорная визуализация) – МР-методика получения изображений, способная подсчитывать и визуализировать диффузию молекул воды. DWI более чувствительна при ишемической патологии, чем КТ, и способна эффективно выявлять даже незначительные ишемические изменения в течение первых нескольких минут/часов от начала инсульта. Недостатком методики DWI является то, что она основана на самой простой модели диффузии, тогда как в реальной жизни молекулы воды имеют куда более сложные траектории движения в тканях, что напрямую связано со строением вне- и внутриклеточных пространств.

Поэтому новым подходом в визуализации мозговых структур стала модель анизотропной гауссовской диффузии – DTI (diffusion tensor imaging, диффузионно-тензорная визуализация), которая описывается уже тензором 2-го порядка. Направление анизотропии определяется собственным вектором, который соответствует наибольшему собственному значению, что позволяет определить ориентацию проводящих путей, наиболее вероятное направление диффузии. С помощью анализа локального тензора можно сделать вывод о структурной морфологии трактов белого вещества с использованием диффузионной МР-трактографии [32].

Ключевые показатели DTI:

1) FA (fractional anisotropy, дробная анизотропия) – показывает степень выраженности одного основного направления диффузии;

2) MD (mean diffusivity, средняя диффузия) – отражает усреднение значений диффузии по всем направлениям в выбранном вокселе;

3) AD (axial diffusivity, аксиальная диффузия) – описывает значение диффузии вдоль главного направления тензора;

4) RD (radial diffusivity, радиальная диффузия) – показывает диффузию, усредненную по двум другим направлениям тензора.

Методика получила широкое распространение в качественной и количественной оценке патологий головного мозга, обладая такими преимуществами, как автономность процесса, а также относительная легкость в трактовке полученных результатов. Показатели радиальной и аксиальной диффузии оказались чувствительны к повреждению, дегенерации и степени демиелинизации аксонов. Производные метрики являются маркерами микроструктурных изменений в головном мозге в контексте его развития, а также нейродегенеративных расстройств. В то же время в областях пересечения нервных волокон следует анализировать данные, принимая во внимание, что в таких локализациях DTI не способен в полной мере описать сложную структуру белого вещества. Недостаток гауссовской модели DTI в том, что она не позволяет оценить с высокой точностью реальную микроструктуру ткани мозга в связи с тем, что множество непроницаемых и полупроницаемых мембран затрудняют и ограничивают молекулярную диффузию.

Оценка негауссовской диффузии в головном мозге возможна при применении более сложного метода исследования – DKI (diffusion kurtosis imaging, диффузионно-куртозисная визуализация) [33].

Ключевые показатели DKI:

1) MK (mean kurtosis, средний куртозис) – сумма диагональных составляющих тензора куртозиса.

Позволяет определить изменения в микроструктуре белого и серого вещества мозга, отображает гетерогенность микроструктуры мозга;

2) RK (radial kurtosis, радиальный куртозис) – суммарная величина составляющих тензора куртозиса в плоскости, перпендикулярной направлению максимального главного вектора диффузионного тензора;

3) AK (axial kurtosis, аксиальный куртозис) – суммарная величина составляющих тензора куртозиса в направлении максимального собственного вектора диффузионного тензора;

4) KA (kurtusis anisotropy, куртозисная анизотропия) – характеризует анизотропию куртозиса.

В свою очередь у DKI есть несколько ограничений. Во-первых, относительно долгое время получения изображения по сравнению со временем получения изображения для DTI, что к тому же увеличивает восприимчивость методики к движениям пациента. Во-вторых, для оценки тензора диффузии и куртозиса необходимо получить минимум два ненулевых значения b и не менее 15 направлений диффузии. Более того, точное значение среднего, аксиального, радиального куртозиса и других параметров, а также необходимость учета их вариабельности по областям мозга все еще исследуются. Множество авторов отмечают, что требуются дополнительные исследования для оценки взаимосвязи изменений параметров DKI и их корреляции с патологическими данными [34, 35].

GQI (generalized Q-sampling imaging, обобщенная визуализация q-выборки) – безмодельный метод реконструкции, дающий возможность определять количественные показатели плотности диффундирующей воды при различных направлениях. В основе данной методики находится модель вычисления МР-сигналов посредством диффузионной визуализации с высокоугловым разрешением, что подразумевает более точное представление распределения диффузии воды (50 направлений градиента) [36].

Метрики GQI:

1. GFA (generalized fractional anisotropy, обобщенная частичная анизотропии) – указывает на измерение анизотропии и отражает целостность белого вещества;

2. QA (quantitative anisotropy, количественная анизотропия) – является характеристикой количества анизотропных спинов, которые диффундируют вдоль ориентации волокон и представляют плотность белого вещества;

3. NQA (normalized quantitative anisotropy, нормализованная количественная анизотропия) – нормализованная QA;

4. ISO (isotropic value of the orientation distribution function, изотропное значение функции распределения ориентаций) – представляет собой фоновую изотропную диффузию;

5. RDI (restricted diffusion imaging, визуализация ограниченной диффузии) – общее количество ограниченного распространения диффузии независимо от ориентации; связана с клеточной инфильтрацией во время воспаления.

Выявлено, что GQI может отчетливо визуализировать волокнистые пути в зоне отека вокруг опухоли головного мозга в клинической практике. Также в ряде исследований показана большая чувствительность и специфичность трактографии на основе GQI для обнаружения различий в характеристиках диффузии белого вещества по сравнению с DTI [37].

По данным диффузионной МР-томографии возможно изучать как активные нейронные связи, степень миелинизации, так и размеры нервных волокон. С помощью МР-трактографии можно визуализировать диффузионное движение протонов молекул воды в тканях, что позволяет оценить реорганизацию, протяженность и плотность основных проводящих трактов головного мозга, а также их повреждение и восстановление. В результате становится возможной оценка организации проводящих трактов в структуре мозолистого тела, капсул головного мозга и стволовых структур [38].

Функциональная МРТ (фМРТ) – неинвазивный подход к изучению сетей и подсетей ГМ, который позволяет изучить паттерны активности различных исследуемых областей и оценить связанные с ними функционально-когнитивные возможности, а также отметить потенциал пациентов во время лечения и реабилитации. В последние годы исследователи отмечают, что оценка мозговых сетей должна основываться на корреляциях с клиническими и структурными данными. В рамках фМРТ возможно оценивание функциональной и эффективной коннективностей [39]. Функциональная коннективность – это нейрональная активность между областями мозга, имеющими временную корреляцию между пространственно-удаленными участками ГМ. Эффективная коннективность оценивает характер в формате возбуждения или торможений одной зоной другую.

Основной механизм фМРТ включает изменение намагниченности между оксигенированной и деоксигенированной кровью. Механизм blood oxygen level dependent (BOLD) описывается как связь Т2-параметра с относительной концентрацией оксигенированной и деоксигенированной крови. Дезоксигенированная кровь является парамагнетиком и приводит к снижению уровня МР-сигнала. Оксигенированная кровь, наоборот, увеличивает уровень МР-сигнала [40]. Основа интерпретации BOLD-сигналов фМРТ предполагает, что любое повышение уровня активности нейронов головного мозга вызывает пропорциональное увеличение локального кровотока независимо от области, развития и патологического состояния мозга.

Возможно выполнение методики как в состоя-

нии определенной задачи, при этом наблюдаются области активации или деактивации, так и в состояния покоя, что позволяет оценивать функциональную связность, идентифицировать специфические сети состояния покоя и анализировать функциональные изменения при различной патологии как внутри сетей, так и между ними [40].

Выполнение функциональной МР-диагностики с определенным типом задач заключается в сравнении полученных результатов эксперимента с гипотетической моделью функционирования нейронов, которая зависит от выполняемой когнитивной задачи. Так, в фМРТ с задачами используются стимулы, чтобы побудить участника выполнить поведенческую задачу. Они могут быть визуальными, слуховыми или выражаться в других формах в зависимости от желаемой поведенческой манипуляции и типа задач (блочные, событийные или смешанные). Полученные данные можно интерпретировать как карты мозговой активности. Другой целью такого исследования является выявление различий в паттернах мозговой активности между разными экспериментальными стимулами, подгруппами испытуемых и сеансами [41].

Функциональная МР-диагностика в состоянии покоя – одна из передовых методик нейровизуализации колебания низких частот (до < 0,1 Гц) BOLD-сигнала и оценки нейропластичности ГМ [42]. Стоит отметить, что при анализе фМРТ в состоянии покоя требуется работать с большим количеством данных в двух вариантах: функциональная сегрегация и функциональная интеграция. Как правило, картирование головного мозга выполняется с помощью функциональной сегрегации посредством метода амплитуды низкочастотных колебаний (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) или измерением местной однородности и фракциональной амплитуды низкочастотных колебаний (fractional ALFF). Эти способы могут описывать нейронную активность, но не учитывать функциональную коннективность головного мозга. В свою очередь функциональная интеграция помогает проанализировать функциональную коннективность головного мозга. Существуют методы оценки низкоуровневой корреляции, которые применимы при анализе функциональной коннективности и применяются для связи между целевым вокселем и областями головного мозга, вовлеченными в активность [43]. Данный подход полезен для изучения функциональной организации мозга и его изменений при неврологических или психических расстройствах. Из-за особенностей диагностики исследование можно проводить как у детей, так и взрослых с ограниченными физическими и психическими особенностями. При проведении фМРТ в состоянии покоя не требуется понимание и выполнение инструкций пациентом. Это также минимизирует количество артефактов (*таблица*).

Сравнение фМРТ в состоянии покоя и фМРТ с задачами
Comparison of resting-state fMRI and task-based fMRI

	фМРТ в состоянии покоя / resting-state fMRI	**фМРТ с задачами / task-based fMRI**
Применение / Application	Оценка функциональной коннективности головного мозга с похожими паттернами временной активности в состоянии покоя / Assessment of functional connectivity of the brain with similar patterns of temporary activity at rest	Выявление нейронных реакций на экспериментальные обстоятельства, формирование карт активности мозга / Identification of neural responses to experimental circumstances, formation of brain activity maps
Классификация / Classification	В покое / At rest	Блочный / Blocky Событийный / Event- based Смешанный / Mixed
Применение у пациентов с неврологическими расстройствами (кома, вегетативное состояние) / Use in patients with neurological disorders (coma, vegetative state)	Возможно / Possible	Затруднительно / Difficult
Необходимость в дополнительном аппаратном и программном обеспечении / The need for additional hardware and software	Нет / No	Необходимо дополнительное техническое оборудование / Additional technical equipment is needed
Сложность отбора кандидатов и когнитивных задачах, оценки их выполнения / The difficulty of selecting candidates and cognitive tasks, evaluating their performance	Нет / No	Необходимо проводить тщательный отбор и тренировку группы, оценивать выполнение задач / It is necessary to carry out careful selection and training of the group, to evaluate the performance of tasks

Примечание: *фМРТ – функциональная МРТ.*
Note: *fMRI – functional MRI.*

Кроме этого, изучение нейропластичности ГМ возможно и по данным магнитно-резонансной спектроскопии путем измерения концентрации ГАМК в оценке отдельных функций и очагов регионарной активности головного мозга. Исследователи отмечают, что не для всех типов задач более высокие уровни ГАМК у молодых людей связаны с наилучшей эффективностью их выполнения. Однако результаты исследований у пожилых людей показывают, что сохранение высокой концентрации ГАМК в областях мозга, связанных с задачами, предсказывает лучшую производительность независимо от области задачи. В целом уровни ГАМК, оцененные с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, играют ключевую роль в различных областях поведения. Авторы утверждают, что необходимы дополнительные исследования с использованием новых передовых методов для дальнейшего выяснения роли ГАМК [44].

Постинсультная нейрореабилитация

Понимание механизмов нейронных нарушений при ишемическом инсульте, а также моделей перестроения и реорганизации нейронных сетей позволяет сформировать целостную картину нейропластичности головного мозга и направлять возможности реабилитации в верном направлении.

Так, группа авторов во главе с J. Dąbrowski в 2019 г. опубликовали результаты, согласно которым многие нейронные процессы, влияющие на нейропластичность, напрямую зависят от экспрессии определенных генов. При этом на данный момент возможности реорганизации головного мозга недостаточно изучены. Стратегия выбранной физиотерапии после перенесенного ишемического инсульта оказывает непосредственное влияние на нейропластичность, что также требует дальнейших исследований и разработок [45].

Такой же точки зрения придерживаются R.G. Braun и G.F. Wittenberg. В работе 2021 г. авторы отметили, что постинсультная нейрореабилитация превращается в область, в которой доминируют междисциплинарные взаимодействия и сотрудничество. Авторы надеялись, что потенциальные методы лечения двигательной реабилитации, такие как терапия стволовыми клетками, экзогенная тканевая инженерия и возможности создания компьютерных систем для ГМ, смогут стать неотъемлемой частью помощи пациентам с инсультом в восстановлении контроля над движениями [46]. Однако на данный момент такие стратегии реабилитации после ишемического инсульта все еще разрабатываются.

В 2022 г. F. Wang и коллеги опубликовали обзор, в рамках которого были обобщены доказательства безопасности и эффективности ранних реабилитационных стратегий. Так, начало нейрореабилитации в течение первых 2 нед. после инсульта характеризуется положительным прогнозом. Однако начало интенсивной реабилитации в первые 24 ч может сказаться негативно. Оптимальное время для начала постинсультной реабилитации до сих пор остается неопределенным [47]. Такой же точки зрения придерживается S.R. Belagaje, который в своей работе 2017 г. акцентировал внимание на том, что все больше данных свидетельствует о том, что более короткие и частые сеансы реабилитации можно безопасно начинать в первые 24–48 ч после инсульта [48]. Y. Liu и соавт. в статье 2022 г. отметили расхождение мнений исследователей в научной среде, где одни утверждают, что начало лечения в течение 24 ч после инсульта потенциально вредно, а другие указывают на максимально раннюю реабилитацию пациентов, уточняя что это приводит к скорейшему выздоровлению и уменьшению количества койко-дней [49].

Одним из исследований эффективности постинсультной нейрореабилитации является анализ нейрореабилитации и роли BDNF в нейропластичности головного мозга, проведенный S. Ashcroft и коллегами в 2022 г. [50]. Авторы установили, что стратегии реабилитации, включающие аэробные упражнения, могут быть особенно эффективными в активации нейротрофинов (BDNF), что ведет к повышению способности головного мозга к нейропластичности [50, 51]. Аэробная нагрузка способствует повышению продукции BDNF в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке и спинном мозге, а последующая моторная тренировка повышает ответ на реабилитацию. Однако влияние упражнений на реабилитацию может быть ослаблено у лиц с вариантом гена BDNF Val66Met, который ведет к снижению нейротрофического фактора. При этом знание такого генетического варианта позволяет подобрать более эффективную стратегию восстановления пациента. Стоит помнить, что ряд других факторов, включая демографические или экологические переменные, могут модулировать эффекты генетической изменчивости и влиять на эффективность нейрореабилитации [52, 53].

Эффективность физических упражнений в контексте нейрореабилитации после ишемического инсульта подтверждена K. Lee и соавт., которые в публикации 2022 г. отметили, что физические умеренные тренировки стоит рассматривать как основную немедикаментозную профилактическую стратегию, обеспечивающую нейропротекторные эффекты головного мозга и уменьшающую неблагоприятные последствия ишемии [54].

В 2019 г. группа исследователей во главе с M. Maier провели анализ, целью которого стала оценка нейрореабилитационных подходов, основанных на обучении и адаптации человека и пластичности нейронов ГМ. В то же время авторы сделали вывод о том, что нейрореабилитация позволяет научному

сообществу собирать ценные данные, позволяющие делать выводы о принципах организации мозга. С учетом данных последних исследований они определили 15 основ моторного обучения: повторяющаяся практика, интервальная практика, количество повторений, конкретная задача, целенаправленная практика, переменная практика, возрастающая сложность, мультисенсорная стимуляция, ритмическая подсказка, обратная связь/знание результатов, имплицитная практика, обратная связь/знание производительности, модуляция выбора эффектора, наблюдение за действием/воплощенная практика, двигательные образы и социальное взаимодействие. [55]. Обсудим некоторые из представленных практик нейрореабилитации.

Повторяющаяся практика. Обучение через повторение может ускорить формирование нейронных связей. Исследования на животных показали, что повторяющиеся правильные движения приводят к локальным изменениям в области ГМ, отвечающей за движения, в то время как частое повторение неправильного движения – нет [56].

Интервальная практика. Тренировка должна быть построена по времени, чтобы включать периоды отдыха между тренировками. Приобретение или восстановление человеческих навыков в данной практике предполагает, что увеличение временного интервала между периодами обучения путем добавления отдыха улучшает итоговые результаты [57]. Однако, когда эти периоды обучения слишком большие, показатели обучения и восстановления пациента снижаются [58]. Результаты исследований на животных с применением фМРТ подтверждают эту гипотезу, показывая, что активация нейронов снижается после повторения стимула [59–61]. Так, по данным транскраниальной магнитной стимуляции участки, ответственные за движение, участвуют в консолидации моторной памяти [62]. Кроме того, обучение и физическая активность были связаны с нейрогенезом гиппокампа [63].

Количество упражнений. С неврологической точки зрения протоколы реабилитации с высоким количеством повторений и продолжительными тренировками вызывают структурно-пластические изменения, а также реорганизацию нейронных сетей [64], повышают возбудимость коры и улучшают двигательную сферу пациента [65]. В нескольких исследованиях наблюдалась нормализация активности ипсилезиональной коры, которая может лежать в основе функционального улучшения [66].

Конкретная задача. Конкретные и необходимые навыки, на которые нужно сделать акцент при нейрореабилитации, делятся на два типа: повседневная деятельность и узкоспециализированные задачи. Так, исследования с применением фМРТ показали, что обучение конкретным задачам способствует запоминанию движений [67]. Это также вызывает изменение индекса латеральности, что было подтверждено и в других исследованиях [68, 69]. Несмотря на то что в двух исследованиях обнаружено снижение активности в контралатеральной коре, другие авторы отметили изменения в активности нейронов в обоих полушариях [70]. Исследование с транскраниальной магнитной стимуляцией продемонстрировало тенденцию снижения межполушарного торможения после обучения конкретным задачам [71].

Движения, ориентированные на достижение цели. Обеспечивают лучшую результативность, чем те же движения без цели [72], а постановка конкретных, трудных задач ведет к более высокой эффективности двигательного обучения, чем неспецифические цели [73]. Данные исследований, посвященных изучению использования орудий у животных и людей, позволяют предположить, что с неврологической точки зрения цели действия представлены как эффекторно зависимые в передней внутритеменной борозде и первичной моторной области, а также как эффекторно независимые в вентральной внутритеменной борозде и премоторной коре [74]. Целенаправленные движения вызывают более высокую активность сенсомоторных районов [75].

Задачи с повышением сложности. Показано, что тренировки с уровнями сложности, подходящими для испытуемого, приводят к более высоким результатам, чем при фиксированной сложности [76]. Однако если трудности превосходят предполагаемый успех выполнения упражнения, это может привести к пагубным последствиям для пациента [77]. Визуализирующие исследования головного мозга показали увеличение активности в латеральной части премоторной и сенсомоторной областей, а также в теменных областях, что указывает на специализацию этой области в решении нарастающих по сложности задач [78, 79].

Ментальная практика визуализации двигательных образов. Умственная практика и двигательные образы опираются на способность мысленно имитировать действия. Такие моторные образы можно рассматривать как мысленную репетицию будущих движений [80, 81]. Стоит отметить, что оба полушария задействуют премоторные области, соматосенсорную кору и подкорковые области. Двигательные образы, по-видимому, больше активируют теменную кору, а непосредственно движение задействует более классические сенсомоторные области, такие как первичная моторная кора [82]. Эти результаты согласуются с исследованиями, показывающими, что поражения лобно-теменной системы могут снижать способность к воображению движений [83, 84]. Воображение движений полезно для восстановления после инсультов, особенно для пациентов с тяжелыми па-

ретическими нарушениями, поскольку больные сохраняют способность визуализировать движение. Такая умственно-моторная практика может способствовать функциональной реорганизации и восстановлению проводящих путей после перенесенного ишемического инсульта [85].

Заключение

Нейропластичность головного мозга напрямую определяет реабилитационный потенциал пациентов с церебральными патологиями. Существующие методы нейровизуализации позволяют исследовать как морфо-анатомические, так и функциональные изменения головного мозга. Изучение механизмов структурно-функциональной реорганизации методами нейровизуализации в постинсультном периоде является важным звеном в выборе реабилитационных мероприятий. Выраженность остаточного неврологического дефицита зависит от исходных индивидуальных особенностей головного мозга, проводимого лечения, срока и вида нейрореабилитации. Своевременное и адекватное тяжести поражения использование реабилитационных практик в постинсультном периоде необходимо для наиболее эффективного восстановления пациента. Методы постинсультной реабилитации наряду с возможностями визуализации процессов нейропластичности головного мозга дают возможность оценивать эффективность проводимых мероприятий и восстановление пациента.

Конфликт интересов

Ю.А. Станкевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Б. Богомякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.М. Василькив заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Тулупов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.З. Сагдеев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Ю.А. Станкевич, А.А. Тулупов, О.Б. Богомякова, Л.М. Василькив и Р.З. Сагдеев благодарят Российский научный фонд (проект № 19-75-20093) за финансовую поддержку в проведении исследований.

Информация об авторах

Станкевич Юлия Александровна, кандидат медицинских наук заведующая лабораторией функциональной нейровизуализации, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; старший преподаватель центра постдипломного медицинского образования института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7959-5160

Попов Владимир Владимирович, младший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; ординатор 2-го года центра постдипломного медицинского образования института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3082-2315

Богомякова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; старший преподаватель центра постдипломного медицинского образования института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Author Information Form

Stankevich Yuliya A., PhD, MD, Head of the Laboratory of Functional Neuroimaging, Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Senior Lecturer at the Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7959-5160

Popov Vladimir V., MD, Junior Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; 2nd year Resident at the Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3082-2315

Bogomyakova Olga B., PhD, MD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomography Center” of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Senior Lecturer at the Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State University”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Василькив Любовь Михайловна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; старший преподаватель центра постдипломного медицинского образования института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1838-8130

Vasilkiv Lyubov M., PhD, MD, Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomography Center" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Senior Lecturer at the Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State University", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1838-8130

Тулупов Андрей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, главный ученый секретарь Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; заместитель директора, профессор центра постдипломного медицинского образования института медицины и медицинских технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Tulupov Andrey A., PhD, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Neurosciences, Chief Researcher at the Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomography Center" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; Deputy Director, Professor at the Center for Postgraduate Medical Education, Institute of Medicine and Medical Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State University", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1277-4113

Сагдеев Ренад Зиннурович, доктор химических наук, профессор, академик РАН научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6990-2158

Sagdeev Renad Z., PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Head of the Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomography Center" of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6990-2158

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Puderbaugh M., Emmady P.D. Neuroplasticity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/. (accessed 09.10.2024)

2. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B., Alam T., Alam K. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.

3. Xing Y., Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. Mol Neurobiol. 2020;57(10):4218-4231. doi: 10.1007/s12035-020-02021-1. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691303.

4. Cabral D.F., Fried P., Koch S., Rice J., Rundek T., Pascual-Leone A., Sacco R., Wright C.B., Gomes-Osman J. Efficacy of mechanisms of neuroplasticity after a stroke. Restor Neurol Neurosci. 2022;40(2):73-84. doi: 10.3233/RNN-211227.

5. Vos Cato M. H., Mason Natasha L., Kuypers Kim P. C. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. Front. Psychiatry. 2021;12:724606. doi: 10.3389/fpsyt.2021.724606.

6. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. Biochemistry (Mosc). 2017;82(3):237-242. doi: 10.1134/S0006297917030014.

7. Логинова М.В. Роль нейрональных киназ в адаптации цнс к воздействию факторов ишемии. дисс. к.б.н, Нижний Новгород; 2022.

8. Magee J.C., Grienberger C. Synaptic Plasticity Forms and Functions. Annu Rev Neurosci. 2020;43:95-117. doi: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842.

9. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J. Integr. Neurosci. 2020, 19(3), 571–592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165.

10. Tsai S.T.., Liew H.K., Li H.M., Lin S.Z., Chen S.Y. Harnessing Neurogenesis and Neuroplasticity with Stem Cell Treatment for Addictive Disorders. Cell Transplantation. 2019;28(9-10):1127-1131. doi:10.1177/0963689719859299.

11. Turolla A., Venneri A., Farina D., Cagnin A., Cheung V.C.K. Rehabilitation Induced Neural Plasticity after Acquired Brain Injury. Neural Plast. 2018;2018:6565418. doi: 10.1155/2018/6565418.

12. Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. Front Cell Neurosci. 2019;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066.

13. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J Integr Neurosci. 2020;19(3):571-592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165.

14. Kouremenou I., Piper M., Zalucki O. Adult Neurogenesis in the Olfactory System: Improving Performance for Difficult Discrimination Tasks? Bioessays. 2020;42(10):e2000065. doi: 10.1002/bies.202000065.

15. Jurkowski M.P., Bettio L., K Woo E., Patten A., Yau S.Y., Gil-Mohapel J. Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. Front Cell Neurosci. 2020;14:576444. doi: 10.3389/fncel.2020.576444.

16. Cao X., Wang Z., Chen X., Liu Y., Abdoulaye I.A., Ju S., Zhang S., Wu S., Wang Y., Guo Y. Changes in Resting-State Neural Activity and Nerve Fibres in Ischaemic Stroke Patients with Hemiplegia. Brain Topogr. 2023 Mar;36(2):255-268. doi: 10.1007/s10548-022-00937-6.

17. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J Integr Neurosci. 2020;19(3):571-592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165..

18. Spampinato M.V., Chan C., Jensen J.H., Helpern J.A., Bonilha L., Kautz S.A., Nietert P.J., Feng W. Diffusional Kurtosis Imaging and Motor Outcome in Acute Ischemic Stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(7):1328-1334. doi: 10.3174/ajnr.A5180..

19. Zhang S., Zhu W., Zhang Y., Yao Y., Shi J., Wang C.Y., Zhu W. Diffusional kurtosis imaging in evaluating the secondary change of corticospinal tract after unilateral cerebral infarction. Am J Transl Res. 2017;9(3):1426-1434.

20. Li S., Wang Y., Jiang D., Ni D., Kutyreff C.J., Barnhart T.E., Engle J.W., Cai W. Spatiotemporal Distribution of Agrin after Intrathecal Injection and Its Protective Role in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. Adv Sci (Weinh). 2019;7(4):1902600. doi: 10.1002/advs.201902600.

21. Melo R.T.R., Damazio L.C.M., Lima M.C., Pereira V.G., Okano B.S., Monteiro B.S., Natali A.J., Carlo R.J.D., Maldonado I.R.S.C. Effects of physical exercise on skeletal muscles of rats with cerebral ischemia. Braz J Med Biol Res. 2019;52(12):e8576. doi: 10.1590/1414-431X20198576

22. Stegner D, Hofmann S, Schuhmann MK, Kraft P, Herrmann AM, Popp S, Hohn M, Popp M, Klaus V, Post A, Kleinschnitz C, Braun A, Meuth SG, Lesch KP, Stoll G, Kraft R, Nieswandt B. Loss of Orai2-mediated capacitative Ca(2+) entry is neuroprotective in acute ischemic stroke. Stroke. 2019;50(11):3238-3245. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025357.

23. Zhang Y., Mao X., Lin R., Li Z., Lin J. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through inhibition of Ca(2+)-mediated neurotoxicity in a rat model of cerebral ischaemiaMol Neurobiol reperfusion injury. Acupunct Med. 2018;36(6):401-407. doi: 10.1136/acupmed-2016-011353.

24. Luo H.Y., Rahman M., Bobrovskaya L., Zhou X.F. The level of proBDNF in blood lymphocytes is correlated with that in the brain of rats with photothrombotic ischemic stroke. Neurotox Res. 2019l;36(1):49-57. doi: 10.1007/s12640-019-00022-0.

25. Chen C., Chencheng Z., Cuiying L., Xiaokun G. Plasmacytoid dendritic cells protect against middle cerebral artery occlusion induced brain injury by priming regulatory T cells. Front Cell Neurosci. 2020 Jan 31;14:8. doi: 10.3389/fncel.2020.00008.

26. Mourtzi T., Dimitrakopoulos D., Kakogiannis D., Salodimitris C., Botsakis K., Meri D.K., Anesti M., Dimopoulou A., Charalampopoulos I., Gravanis A., Matsokis N., Angelatou F., Kazanis I. Characterization of substantia nigra neurogenesis in homeostasis and dopaminergic degeneration: beneficial effects of the microneurotrophin BNN-20. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):335. doi: 10.1186/s13287-021-02398-3.

27. Yamaguchi N., Sawano T., Fukumoto K., Nakatani J., Inoue S., Doe N., Yanagisawa D., Tooyama I., Nakagomi T., Matsuyama T., Tanaka H. Voluntary running exercise after focal cerebral ischemia ameliorates dendritic spine loss and promotes functional recovery. Brain Res. 2021;1767:147542. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147542.

28. Shen H., Wang J., Shen L., Wang H., Li W., Ding X. Phosphatase and tensin homolog deletion enhances neurite outgrowth during neural stem cell differentiation. Neuropathology. 2020;40(3):224-231. doi: 10.1111/neup.12633.

29. Ito M., Aswendt M., Lee A.G., Ishizaka S., Cao Z., Wang E.H., Levy S.L., Smerin D.L., McNab J.A., Zeineh M., Leuze C., Goubran M., Cheng M.Y., Steinberg G.K. RNA-Sequencing Analysis Revealed a Distinct Motor Cortex Transcriptome in Spontaneously Recovered Mice After Stroke. Stroke. 2018;49(9):2191-2199. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021508.

30. Jeevanandham B., Kalyanpur T., Gupta P., Cherian M. Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal abnormalities at 3-T MRI. Br J Radiol. 2017;90(1074):20160834. doi: 10.1259/bjr.20160834.

31. Дятлова А.А., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Васильким Л.В., Тулупов А.А. Возможности метода диффузионно-тензорной МРТ в динамической оценке ишемического инсульта. REJR 2022; 12(3):29-38. doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-29-38.

32. Туркин А.М., Погосбекян Э.Л., Тоноян А.С., Шульц Е.И., Максимов И.И., Долгушин М.Б., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Мельникова-Пицхелаури Т.В., Пицхелаури Д.И., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная МРТ в оценке перитуморального отека глиобластом и метастазов в головной мозг. Медицинская визуализация. 2017;(4):97-112. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-97-112.

33. Афандиев Р.М., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Потапов А.А., Пронин И.Н. Диффузионно-тензорная и диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография в оценке диффузного аксонального повреждения (обзор литературы). Радиология – практика. 2022;(1):77-90. doi:10.52560/2713-0118-2022-1-77-90.

34. Тоноян А.С., Пронин И.Н., Пицхелаури Д.И., Захарова Н.Е., Хачанова Н.В., Фадеева Л.М., Погосбекян Э.Л., Потапов А.А., Шульц Е.И., Александрова Е.В., Гаврилов А.Г., Корниенко В.Н. Диффузионно-куртозисная магнитно-резонансная томография – новый метод оценки негауссовской диффузии в нейрорадиологии. Медицинская физика. 2014; 64 (4): 57-63.

35. Chen V.C., Kao C.J., Tsai Y.H., McIntyre R.S., Weng J.C. Mapping Brain Microstructure and Network Alterations in Depressive Patients with Suicide Attempts Using Generalized Q-Sampling MRI. J Pers Med. 2021 3;11(3):174. doi: 10.3390/jpm11030174.

36. Анпилогова К.С., Чегина Д.С., Игнатова Т.С., Ефимцев А.Ю., Труфанов Г.Е. Структурная реорганизация проводящих путей белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции. Трансляционная медицина. 2021;8(4):27-34. doi:10.18705/2311-4495-2021-8-4-27-34.

37. Погосбекян Э.Л., Туркин А.М., Баев А.А., Шульц Е.И., Хачанова Н.В., Максимов И.И., Фадеева Л.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Диффузионная куртозисная мрт в оценке микроструктуры вещества головного мозга. результаты исследований здоровых добровольцев. Медицинская визуализация. 2018;(4):108-126. doi: 10.24835/1607-0763-2018-4-108-126.

38. Räty S., Ruuth R., Silvennoinen K., Sabel B.A., Tatlisumak T., Vanni S. Resting-state Functional Connectivity After Occipital Stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2022;36(2):151-163. doi: 10.1177/15459683211062897.

39. Just N., Adriaensen H., Ella A., Chevillard P.M., Batailler M., Dubois J.P., Keller M., Migaud M. Blood oxygen level dependent fMRI and perfusion MRI in the sheep brain. Brain Res. 2021;1760:147390. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147390.

40. Rocca M.A., Schoonheim M.M., Valsasina P., Geurts J.J.G., Filippi M. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. Neuroimage Clin. 2022;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076.

41. Al-Arfaj H.K., Al-Sharydah A.M., AlSuhaibani S.S., Alaqeel S., Yousry T. Task-Based and Resting-State Functional MRI in Observing Eloquent Cerebral Areas Personalized for Epilepsy and Surgical Oncology Patients: A Review of the Current Evidence. J Pers Med. 2023;13(2):370. doi: 10.3390/jpm13020370.

42. Azeez AK, Biswal BB. A Review of Resting-State Analysis Methods. Neuroimaging Clin N Am. 2017;27(4):581-592. doi: 10.1016/j.nic.2017.06.001.

43. Буккиева Т.А., Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Исхаков Д.К., Соколов А.В., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение. REJR 2019; 9(2):150-170. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170.

44. Manzhurtsev A.V., Yakovlev A.N., Bulanov P.A., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Melnikov I.A., Akhadov T.A., Semenova N.A. Macromolecular-Suppressed GABA-Edited MR Spectroscopy in the Posterior Cingulate Cortex of Patients With Acute Mild Traumatic Brain Injury. J Magn Reson Imaging. 2023;57(5):1433-1442. doi: 10.1002/jmri.28410.

45. Dąbrowski J., Czajka A., Zielińska-Turek J., Jaroszyński J., Furtak-Niczyporuk M., Mela A., Poniatowski Ł.A., Drop B., Dorobek M., Barcikowska-Kotowicz M., Ziemba A. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. Neural Plast. 2019;2019:9708905. doi: 10.1155/2019/9708905.

46. Braun R.G., Wittenberg G.F. Motor Recovery: How Rehabilitation Techniques and Technologies Can Enhance Recovery and Neuroplasticity. Semin Neurol. 2021;41(2):167-176. doi: 10.1055/s-0041-1725138.

47. Wang F., Zhang S., Zhou F., Zhao M., Zhao H. Early physical rehabilitation therapy between 24 and 48 h following acute ischemic stroke onset: a randomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2022;44(15):3967-3972. doi: 10.1080/09638288.2021.1897168.

48. Belagaje S.R. Stroke Rehabilitation. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238-253. doi: 10.1212/CON.0000000000000423.

49. Liu Y., Yin J.H., Lee J.T., Peng G.S., Yang F.C. Early Rehabilitation after Acute Stroke:The Golden Recovery Period. Acta Neurol Taiwan. 2022. Epub ahead of print.

50. Ashcroft S.K., Ironside D.D., Johnson L., Kuys S.S., Thompson-Butel A.G. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2022;53(12):3706-3716. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039919.

51. Kato A., Hayashi H. Aerobic Exercise for Upper Limb Function in a Patient With Severe Paralysis With Subacute Stroke: A Case Report. Cureus. 2023;15(5):e39502. doi: 10.7759/cureus.39502.

52. Broatch J.R., Zarekookandeh N., Glarin R., Strik M., Johnston L.A., Moffat B.A., Bird L.J., Gunningham K., Churilov L., Johns H.T., Askew C.D., Levinger I., O'Riordan S.F., Bishop D.J., Brodtmann A. Train Smart Study: protocol for a randomised trial investigating the role of exercise training dose on markers of brain health in sedentary middle-aged adults. BMJ Open. 2023;13(5):e069413. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069413..

53. Zhang Y., Qiu X., Chen J., Ji C., Wang F., Song D., Liu C., Chen L., Yuan P. Effects of exercise therapy on patients with poststroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Front Neurosci. 2023;17:1164192. doi: 10.3389/fnins.2023.1164192.

54. Lee K.E., Choi M., Jeoung B. Effectiveness of Rehabilitation Exercise in Improving Physical Function of Stroke Patients: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19):12739. doi: 10.3390/ijerph191912739.

55. Maier M., Ballester B.R., Verschure P.F.M.J. Principles of Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. Front Syst Neurosci. 2019;13:74. doi: 10.3389/fnsys.2019.00074.

56. Dietmann A., Blanquet M., Rösler K.M., Scheidegger O. Effects of high resistance muscle training on corticospinal output during motor fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. Front Physiol. 2023;14:1125974. doi: 10.3389/fphys.2023.1125974.

57. Biderman N., Gershman S.J., Shohamy D. The role of memory in counterfactual valuation. J Exp Psychol Gen. 2023;152(6):1754-1767. doi: 10.1037/xge0001364.

58. Verhoeven F.M., Newell K.M. Unifying practice schedules in the timescales of motor learning and performance. Hum Mov Sci. 2018;59:153-169. doi: 10.1016/j.humov.2018.04.004.

59. Reichelt A.C., Hare D.J., Bussey T.J., Saksida L.M. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential. Trends Neurosci. 2019;42(7):458-470. doi: 10.1016/j.tins.2019.04.003.

60. Reber T.P., Mackay S., Bausch M., Kehl M.S., Borger V., Surges R., Mormann F. Single-neuron mechanisms of neural adaptation in the human temporal lobe. Nat Commun. 2023;14(1):2496. doi: 10.1038/s41467-023-38190-5.

61. Li C., Kovács G. The effect of short-term training on repetition probability effects for non-face objects. Biol Psychol. 2022;175:108452. doi: 10.1016/j.biopsycho.2022.108452

62. Kim H., Kim J., Lee H.J., Lee J., Na Y., Chang W.H., Kim Y.H. Optimal stimulation site for rTMS to improve motor function: Anatomical hand knob vs. hand motor hotspot. Neurosci Lett. 2021;740:135424. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135424.

63. Vivar C., Peterson B., Pinto A., Janke E., van Praag H. Running throughout Middle-Age Keeps Old Adult-Born Neurons Wired. eNeuro. 2023;10(5):ENEURO.0084-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0084-23.2023.

64. Norman S.L., Wolpaw J.R., Reinkensmeyer D.J. Targeting neuroplasticity to improve motor recovery after stroke: an artificial neural network model. Brain Commun. 2022;4(6):fcac264. doi: 10.1093/braincomms/fcac264.

65. Banduni O., Saini M., Singh N., Nath D., Kumaran S.S., Kumar N., Srivastava M.V.P., Mehndiratta A. Post-Stroke Rehabilitation of Distal Upper Limb with New Perspective Technologies: Virtual Reality and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-A Mini Review. J Clin Med. 2023;12(8):2944. doi: 10.3390/jcm12082944.

66. Stockbridge M.D., Bunker L.D., Hillis A.E. Reversing the Ruin: Rehabilitation, Recovery, and Restoration After Stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2022;22(11):745-755. doi: 10.1007/s11910-022-01231-5.

67. Gregor S., Saumur T.M., Crosby L.D., Powers J., Patterson K.K. Study Paradigms and Principles Investigated in Motor Learning Research After Stroke: A Scoping Review. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2021;3(2):100111. doi: 10.1016/j.arrct.2021.100111.

68. Demers M., Varghese R., Winstein C. Retrospective Analysis of Task-Specific Effects on Brain Activity After Stroke: A Pilot Study. Front Hum Neurosci. 2022;16:871239. doi: 10.3389/fnhum.2022.871239.

69. Wilkins K.B., Owen M., Ingo C., Carmona C., Dewald J.P.A., Yao J. Neural Plasticity in Moderate to Severe Chronic Stroke Following a Device-Assisted Task-Specific Arm/Hand Intervention. Front Neurol. 2017;8:284. doi: 10.3389/fneur.2017.00284..

70. He D, Cao S, Le Y, Wang M, Chen Y, Qian B. Virtual Reality Technology in Cognitive Rehabilitation Application: Bibliometric Analysis. JMIR Serious Games. 2022 Oct 19;10(4):e38315. doi: 10.2196/38315.

71. Munoz-Novoa M., Kristoffersen M.B., Sunnerhagen K.S., Naber A., Alt Murphy M., Ortiz-Catalan M. Upper Limb Stroke Rehabilitation Using Surface Electromyography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Hum Neurosci. 2022;16:897870. doi: 10.3389/fnhum.2022.897870.

72. Clark B., Whitall J., Kwakkel G., Mehrholz J., Ewings S., Burridge J. The effect of time spent in rehabilitation on activity limitation and impairment after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 20215;10(10):CD012612. doi: 10.1002/14651858.CD012612.pub2.

73. Wissel J., Ri S. Assessment, goal setting, and botulinum neurotoxin a therapy in the management of post-

stroke spastic movement disorder: updated perspectives on best practice. Expert Rev Neurother. 2022;22(1):27-42. doi: 10.1080/14737175.2021.2021072.

74. Gail A. Turning decisions into actions. PLoS Biol. 2022;20(12):e3001927. doi: 10.1371/journal.pbio.3001927.

75. Johnson B.P., Cohen L.G. Reward and plasticity: Implications for neurorehabilitation. Handb Clin Neurol. 2022;184:331-340. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00018-7

76. Sabah K., Dolk T., Meiran N., Dreisbach G. When less is more: costs and benefits of varied vs. fixed content and structure in short-term task switching training. Psychol Res. 2019;83(7):1531-1542. doi: 10.1007/s00426-018-1006-7.

77. Sidarta A., Lim Y.C., Wong R.A., Tan I.O., Kuah C.W.K., Ang W.T. Current clinical practice in managing somatosensory impairments and the use of technology in stroke rehabilitation. PLoS One. 2022;17(8):e0270693. doi: 10.1371/journal.pone.0270693.

78. Welniarz Q., Roze E., Béranger B., Méneret A., Vidailhet M., Lehéricy S., Pouget P., Hallett M., Meunier S., Galléa C. Identification of a Brain Network Underlying the Execution of Freely Chosen Movements. Cereb Cortex. 2021;32(1):216-230. doi: 10.1093/cercor/bhab204.

79. Stewart J.C., Baird J.F., Lewis A.F., Fritz S.L., Fridriksson J. Effect of behavioural practice targeted at the motor action selection network after stroke. Eur J Neurosci. 2022;56(4):4469-4485. doi: 10.1111/ejn.15754.

80. Sakai K., Goto K., Tanabe J., Amimoto K., Kumai K., Kamio H., Ikeda Y. Effects of visual-motor illusion on functional connectivity during motor imagery. Exp Brain Res. 2021;239(7):2261-2271. doi: 10.1007/s00221-021-06136-2..

81. Bonnavion P., Fernández E.P., Varin C., de Kerchove d'Exaerde A. It takes two to tango: Dorsal direct and indirect pathways orchestration of motor learning and behavioral flexibility. Neurochem Int. 2019;124:200-214. doi: 10.1016/j.neuint.2019.01.009.

82. Hardwick R.M., Caspers S., Eickhoff S.B., Swinnen S.P. Neural correlates of action: Comparing meta-analyses of imagery, observation, and execution. Neurosci Biobehav Rev. 2018;94:31-44. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.003.

83. Lugtmeijer S., Lammers N.A., de Haan E.H.F., de Leeuw F.E., Kessels R.P.C. Post-Stroke Working Memory Dysfunction: A Meta-Analysis and Systematic Review. Neuropsychol Rev. 2021;31(1):202-219. doi: 10.1007/s11065-020-09462-4.

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

REFERENCES

1. Puderbaugh M., Emmady P.D. Neuroplasticity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557811/. (accessed 09.10.2024)

2. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A., Abd-Allah F., Abera S.F., Abyu G., Ahmed M., Aksut B., Alam T., Alam K. et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052..

3. Xing Y., Bai Y. A Review of Exercise-Induced Neuroplasticity in Ischemic Stroke: Pathology and Mechanisms. Mol Neurobiol. 2020;57(10):4218-4231. doi: 10.1007/s12035-020-02021-1. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691303.

4. Cabral D.F., Fried P., Koch S., Rice J., Rundek T., Pascual-Leone A., Sacco R., Wright C.B., Gomes-Osman J. Efficacy of mechanisms of neuroplasticity after a stroke. Restor Neurol Neurosci. 2022;40(2):73-84. doi: 10.3233/RNN-211227.

5. Vos Cato M. H., Mason Natasha L., Kuypers Kim P. C. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. Front. Psychiatry. 2021;12:724606. doi: 10.3389/fpsyt.2021.724606.

6. Gulyaeva N.V. Molecular Mechanisms of Neuroplasticity: An Expanding Universe. Biochemistry (Mosc). 2017;82(3):237-242. doi: 10.1134/S0006297917030014.

7. Loginova M.V. Rol' nejronal'nyh kinaz v adaptacii cns k vozdejstviju faktorov ishemii. [dissertation] Nizhnij Novgorod; 2022. (In Russian)

8. Magee J.C., Grienberger C. Synaptic Plasticity Forms and Functions. Annu Rev Neurosci. 2020;43:95-117. doi: 10.1146/annurev-neuro-090919-022842.

9. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J. Integr. Neurosci. 2020, 19(3), 571–592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165.

10. Tsai S.T.., Liew H.K., Li H.M., Lin S.Z., Chen S.Y. Harnessing Neurogenesis and Neuroplasticity with Stem Cell Treatment for Addictive Disorders. Cell Transplantation. 2019;28(9-10):1127-1131. doi:10.1177/0963689719859299.

11. Turolla A., Venneri A., Farina D., Cagnin A., Cheung V.C.K. Rehabilitation Induced Neural Plasticity after Acquired Brain Injury. Neural Plast. 2018;2018:6565418. doi: 10.1155/2018/6565418.

12. Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. Front Cell Neurosci. 2019;13:66. doi: 10.3389/fncel.2019.00066.

13. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J Integr Neurosci. 2020;19(3):571-592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165..

14. Kouremenou I., Piper M., Zalucki O. Adult Neurogenesis in the Olfactory System: Improving Performance for Difficult Discrimination Tasks? Bioessays. 2020;42(10):e2000065. doi: 10.1002/bies.202000065.

15. Jurkowski M.P., Bettio L., K Woo E., Patten A., Yau S.Y., Gil-Mohapel J. Beyond the Hippocampus and the SVZ: Adult Neurogenesis Throughout the Brain. Front Cell Neurosci. 2020;14:576444. doi: 10.3389/fncel.2020.576444.

16. Cao X., Wang Z., Chen X., Liu Y., Abdoulaye I.A., Ju S., Zhang S., Wu S., Wang Y., Guo Y. Changes in Resting-State Neural Activity and Nerve Fibres in Ischaemic Stroke Patients with Hemiplegia. Brain Topogr. 2023 Mar;36(2):255-268. doi: 10.1007/s10548-022-00937-6.

17. Gatto R.G. Molecular and microstructural biomarkers of neuroplasticity in neurodegenerative disorders through preclinical and diffusion magnetic resonance imaging studies. J Integr Neurosci. 2020;19(3):571-592. doi: 10.31083/j.jin.2020.03.165..

18. Spampinato M.V., Chan C., Jensen J.H., Helpern J.A., Bonilha L., Kautz S.A., Nietert P.J., Feng W. Diffusional Kurtosis Imaging and Motor Outcome in Acute Ischemic Stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(7):1328-1334. doi: 10.3174/ajnr.A5180..

19. Zhang S., Zhu W., Zhang Y., Yao Y., Shi J., Wang C.Y., Zhu W. Diffusional kurtosis imaging in evaluating the secondary change of corticospinal tract after unilateral cerebral infarction. Am J Transl Res. 2017;9(3):1426-1434.

20. Li S., Wang Y., Jiang D., Ni D., Kutyreff C.J., Barnhart T.E., Engle J.W., Cai W. Spatiotemporal Distribution of Agrin after Intrathecal Injection and Its Protective Role in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. Adv Sci (Weinh). 2019;7(4):1902600. doi: 10.1002/advs.201902600.

21. Melo R.T.R., Damazio L.C.M., Lima M.C., Pereira V.G., Okano B.S., Monteiro B.S., Natali A.J., Carlo R.J.D., Maldonado I.R.S.C. Effects of physical exercise on skeletal muscles of rats with cerebral ischemia. Braz J Med Biol Res. 2019;52(12):e8576. doi: 10.1590/1414-431X20198576

22. Stegner D, Hofmann S, Schuhmann MK, Kraft P, Herrmann AM, Popp S, Hohn M, Popp M, Klaus V, Post A, Kleinschnitz C, Braun A, Meuth SG, Lesch KP, Stoll G, Kraft R, Nieswandt B. Loss of Orai2-mediated capacitative Ca(2+) entry is neuroprotective in acute ischemic stroke. Stroke. 2019;50(11):3238-3245. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025357.

23. Zhang Y., Mao X., Lin R., Li Z., Lin J. Electroacupuncture ameliorates cognitive impairment through inhibition of Ca(2+)-mediated neurotoxicity in a rat model of cerebral ischaemiaMol Neurobiol reperfusion injury. Acupunct Med. 2018;36(6):401-407. doi: 10.1136/acupmed-2016-011353.

24. Luo H.Y., Rahman M., Bobrovskaya L., Zhou X.F. The level of proBDNF in blood lymphocytes is correlated with that in

the brain of rats with photothrombotic ischemic stroke. Neurotox Res. 2019l;36(1):49-57. doi: 10.1007/s12640-019-00022-0.

25. Chen C., Chencheng Z., Cuiying L., Xiaokun G. Plasmacytoid dendritic cells protect against middle cerebral artery occlusion induced brain injury by priming regulatory T cells. Front Cell Neurosci. 2020 Jan 31;14:8. doi: 10.3389/fncel.2020.00008.

26. Mourtzi T., Dimitrakopoulos D., Kakogiannis D., Salodimitris C., Botsakis K., Meri D.K., Anesti M., Dimopoulou A., Charalampopoulos I., Gravanis A., Matsokis N., Angelatou F., Kazanis I. Characterization of substantia nigra neurogenesis in homeostasis and dopaminergic degeneration: beneficial effects of the microneurotrophin BNN-20. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):335. doi: 10.1186/s13287-021-02398-3.

27. Yamaguchi N., Sawano T., Fukumoto K., Nakatani J., Inoue S., Doe N., Yanagisawa D., Tooyama I., Nakagomi T., Matsuyama T., Tanaka H. Voluntary running exercise after focal cerebral ischemia ameliorates dendritic spine loss and promotes functional recovery. Brain Res. 2021;1767:147542. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147542.

28. Shen H., Wang J., Shen L., Wang H., Li W., Ding X. Phosphatase and tensin homolog deletion enhances neurite outgrowth during neural stem cell differentiation. Neuropathology. 2020;40(3):224-231. doi: 10.1111/neup.12633.

29. Ito M., Aswendt M., Lee A.G., Ishizaka S., Cao Z., Wang E.H., Levy S.L., Smerin D.L., McNab J.A., Zeineh M., Leuze C., Goubran M., Cheng M.Y., Steinberg G.K. RNA-Sequencing Analysis Revealed a Distinct Motor Cortex Transcriptome in Spontaneously Recovered Mice After Stroke. Stroke. 2018;49(9):2191-2199. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021508.

30. Jeevanandham B., Kalyanpur T., Gupta P., Cherian M. Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal abnormalities at 3-T MRI. Br J Radiol. 2017;90(1074):20160834. doi: 10.1259/bjr.20160834.

31. Dyatlova A.A., Stankevich Y.A., Bogomyakova O.B., Vasilkiv L.V., Tulupov A.A. Possibilities of diffusion tensor imaging in the dynamic assessment of an ischemic stroke. Russian Electronic Journal of Radiology. 2022;12(3): 29-38. doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-29-38. (In Russian)

32. Turkin A.M., Pogosbekyan E.L., Tonoyan A.C., Shults E.I., Maximov I.I., Dolgushin M.B., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Melnikova-Pitskhelauri T.V., Pitskhelauri D.I., Pronin I.N., Kornienko V.N. Diffusion Kurtosis Imaging in the Assessment of Peritumoral Brain Edema in Glioblastomas and Brain Metastases. Medical Visualization. 2017;(4):97-112. doi:10.24835/1607-0763-2017-4-97-112. (In Russian)

33. Afandiev R.M., Zakharova N.E., Pogosbekyan E.L., Potapov A.A., Pronin I.N. Diffusion-tensor and Diffusion-kurtosis Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Diffuse Axonal Injury (Literature Review). Radiology - Practice. 2022;(1):77-90. doi:10.52560/2713-0118-2022-1-77-90. (In Russian)

34. Tonoyan A.S., Pronin I.N., Pitskhelauri, D.I., Zakharova N.E., Khachanova N.V., Fadeeva L.M., Pogosbekyan E.L., Potapov A.A., Shults E.I., Alexandrova E.V., Gavrilov A.G., Kornienko V.N. Diffusion kurtosis magnetic resonance imaging – a new method of non-gaussian diffusion assessment in neuroradiology. Medical physics. 2014; 64 (4): 57-63. (In Russian)

35. Chen V.C., Kao C.J., Tsai Y.H., McIntyre R.S., Weng J.C. Mapping Brain Microstructure and Network Alterations in Depressive Patients with Suicide Attempts Using Generalized Q-Sampling MRI. J Pers Med. 2021 3;11(3):174. doi: 10.3390/jpm11030174.

36. Anpilogova K.S., Chegina D.S., Ignatova T.S., Efimtsev A.Yu., Trufanov G.E. Structural reorganization of the white matter pathways of the brain in patients with spastic diplegia after translingual neurostimulation. Translational Medicine. 2021;8(4):27-34. doi:10.18705/2311-4495-2021-8-4-27-34. (In Russian)

37. Pogosbekyan E.L., Turkin A.M., Baev A.A., Shults E.I., Khachanova N.V., Maximov I.I., Fadeeva L.M., Pronin I.N., Kornienko V.N. DIFFUSION-KURTOSIS IMAGING IN ASSESMENT OF BRAIN MICROSTRUCTURE. HEALTHY VOLUNTEERS MEASURMENTS. Medical Visualization. 2018;(4):108-126. doi: 10.24835/1607-0763-2018-4-108-126. (In Russian)

38. Räty S., Ruuth R., Silvennoinen K., Sabel B.A., Tatlisumak T., Vanni S. Resting-state Functional Connectivity After Occipital Stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2022;36(2):151-163. doi: 10.1177/15459683211062897.

39. Just N., Adriaensen H., Ella A., Chevillard P.M., Batailler M., Dubois J.P., Keller M., Migaud M. Blood oxygen level dependent fMRI and perfusion MRI in the sheep brain. Brain Res. 2021;1760:147390. doi: 10.1016/j.brainres.2021.147390.

40. Rocca M.A., Schoonheim M.M., Valsasina P., Geurts J.J.G., Filippi M. Task- and resting-state fMRI studies in multiple sclerosis: From regions to systems and time-varying analysis. Current status and future perspective. Neuroimage Clin. 2022;35:103076. doi: 10.1016/j.nicl.2022.103076.

41. Al-Arfaj H.K., Al-Sharydah A.M., AlSuhaibani S.S., Alaqeel S., Yousry T. Task-Based and Resting-State Functional MRI in Observing Eloquent Cerebral Areas Personalized for Epilepsy and Surgical Oncology Patients: A Review of the Current Evidence. J Pers Med. 2023;13(2):370. doi: 10.3390/jpm13020370.

42. Azeez AK, Biswal BB. A Review of Resting-State Analysis Methods. Neuroimaging Clin N Am. 2017;27(4):581-592. doi: 10.1016/j.nic.2017.06.001.

43. Bukkieva T.A., Chegina D.S., Efimtsev A.Yu., Levchuk A.G., Iskhakov D.K., Sokolov A.V., Fokin V.A., Trufanov G.E. Resting state functional MRI. General issues and clinical application. REJR 2019; 9(2):150-170. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-2-150-170. (In Russian)

44. Manzhurtsev A.V., Yakovlev A.N., Bulanov P.A., Menshchikov P.E., Ublinskiy M.V., Melnikov I.A., Akhadov T.A., Semenova N.A. Macromolecular-Suppressed GABA-Edited MR Spectroscopy in the Posterior Cingulate Cortex of Patients With Acute Mild Traumatic Brain Injury. J Magn Reson Imaging. 2023;57(5):1433-1442. doi: 10.1002/jmri.28410.

45. Dąbrowski J., Czajka A., Zielińska-Turek J., Jaroszyński J., Furtak-Niczyporuk M., Mela A., Poniatowski Ł.A., Drop B., Dorobek M., Barcikowska-Kotowicz M., Ziemba A. Brain Functional Reserve in the Context of Neuroplasticity after Stroke. Neural Plast. 2019;2019:9708905. doi: 10.1155/2019/9708905.

46. Braun R.G., Wittenberg G.F. Motor Recovery: How Rehabilitation Techniques and Technologies Can Enhance Recovery and Neuroplasticity. Semin Neurol. 2021;41(2):167-176. doi: 10.1055/s-0041-1725138.

47. Wang F., Zhang S., Zhou F., Zhao M., Zhao H. Early physical rehabilitation therapy between 24 and 48 h following acute ischemic stroke onset: a randomized controlled trial. Disabil Rehabil. 2022;44(15):3967-3972. doi: 10.1080/09638288.2021.1897168.

48. Belagaje S.R. Stroke Rehabilitation. Continuum (Minneap Minn). 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):238-253. doi: 10.1212/CON.0000000000000423.

49. Liu Y., Yin J.H., Lee J.T., Peng G.S., Yang F.C. Early Rehabilitation after Acute Stroke:The Golden Recovery Period. Acta Neurol Taiwan. 2022. Epub ahead of print.

50. Ashcroft S.K., Ironside D.D., Johnson L., Kuys S.S., Thompson-Butel A.G. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2022;53(12):3706-3716. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039919.

51. Kato A., Hayashi H. Aerobic Exercise for Upper Limb Function in a Patient With Severe Paralysis With Subacute Stroke: A Case Report. Cureus. 2023;15(5):e39502. doi: 10.7759/cureus.39502.

52. Broatch J.R., Zarekookandeh N., Glarin R., Strik M., Johnston L.A., Moffat B.A., Bird L.J., Gunningham K., Churilov L., Johns H.T., Askew C.D., Levinger I., O'Riordan S.F., Bishop D.J., Brodtmann A. Train Smart Study: protocol for a randomised trial investigating the role of exercise training dose on markers of brain health in sedentary middle-aged adults. BMJ Open. 2023;13(5):e069413. doi: 10.1136/bmjopen-2022-069413..

53. Zhang Y., Qiu X., Chen J., Ji C., Wang F., Song D., Liu C., Chen L., Yuan P. Effects of exercise therapy on patients with poststroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Front Neurosci. 2023;17:1164192. doi: 10.3389/fnins.2023.1164192.

54. Lee K.E., Choi M., Jeoung B. Effectiveness of Rehabilitation Exercise in Improving Physical Function of Stroke Patients: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(19):12739. doi: 10.3390/ijerph191912739.

55. Maier M., Ballester B.R., Verschure P.F.M.J. Principles of

Neurorehabilitation After Stroke Based on Motor Learning and Brain Plasticity Mechanisms. Front Syst Neurosci. 2019;13:74. doi: 10.3389/fnsys.2019.00074.

56. Dietmann A., Blanquet M., Rösler K.M., Scheidegger O. Effects of high resistance muscle training on corticospinal output during motor fatigue assessed by transcranial magnetic stimulation. Front Physiol. 2023;14:1125974. doi: 10.3389/fphys.2023.1125974.

57. Biderman N., Gershman S.J., Shohamy D. The role of memory in counterfactual valuation. J Exp Psychol Gen. 2023;152(6):1754-1767. doi: 10.1037/xge0001364.

58. Verhoeven F.M., Newell K.M. Unifying practice schedules in the timescales of motor learning and performance. Hum Mov Sci. 2018;59:153-169. doi: 10.1016/j.humov.2018.04.004.

59. Reichelt A.C., Hare D.J., Bussey T.J., Saksida L.M. Perineuronal Nets: Plasticity, Protection, and Therapeutic Potential. Trends Neurosci. 2019;42(7):458-470. doi: 10.1016/j.tins.2019.04.003.

60. Reber T.P., Mackay S., Bausch M., Kehl M.S., Borger V., Surges R., Mormann F. Single-neuron mechanisms of neural adaptation in the human temporal lobe. Nat Commun. 2023;14(1):2496. doi: 10.1038/s41467-023-38190-5.

61. Li C., Kovács G. The effect of short-term training on repetition probability effects for non-face objects. Biol Psychol. 2022;175:108452. doi: 10.1016/j.biopsycho.2022.108452

62. Kim H., Kim J., Lee H.J., Lee J., Na Y., Chang W.H., Kim Y.H. Optimal stimulation site for rTMS to improve motor function: Anatomical hand knob vs. hand motor hotspot. Neurosci Lett. 2021;740:135424. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135424.

63. Vivar C., Peterson B., Pinto A., Janke E., van Praag H. Running throughout Middle-Age Keeps Old Adult-Born Neurons Wired. eNeuro. 2023;10(5):ENEURO.0084-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0084-23.2023.

64. Norman S.L., Wolpaw J.R., Reinkensmeyer D.J. Targeting neuroplasticity to improve motor recovery after stroke: an artificial neural network model. Brain Commun. 2022;4(6):fcac264. doi: 10.1093/braincomms/fcac264.

65. Banduni O., Saini M., Singh N., Nath D., Kumaran S.S., Kumar N., Srivastava M.V.P., Mehndiratta A. Post-Stroke Rehabilitation of Distal Upper Limb with New Perspective Technologies: Virtual Reality and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-A Mini Review. J Clin Med. 2023;12(8):2944. doi: 10.3390/jcm12082944.

66. Stockbridge M.D., Bunker L.D., Hillis A.E. Reversing the Ruin: Rehabilitation, Recovery, and Restoration After Stroke. Curr Neurol Neurosci Rep. 2022;22(11):745-755. doi: 10.1007/s11910-022-01231-5.

67. Gregor S., Saumur T.M., Crosby L.D., Powers J., Patterson K.K. Study Paradigms and Principles Investigated in Motor Learning Research After Stroke: A Scoping Review. Arch Rehabil Res Clin Transl. 2021;3(2):100111. doi: 10.1016/j.arrct.2021.100111.

68. Demers M., Varghese R., Winstein C. Retrospective Analysis of Task-Specific Effects on Brain Activity After Stroke: A Pilot Study. Front Hum Neurosci. 2022;16:871239. doi: 10.3389/fnhum.2022.871239.

69. Wilkins K.B., Owen M., Ingo C., Carmona C., Dewald J.P.A., Yao J. Neural Plasticity in Moderate to Severe Chronic Stroke Following a Device-Assisted Task-Specific Arm/Hand Intervention. Front Neurol. 2017;8:284. doi: 10.3389/fneur.2017.00284..

70. He D, Cao S, Le Y, Wang M, Chen Y, Qian B. Virtual Reality Technology in Cognitive Rehabilitation Application: Bibliometric Analysis. JMIR Serious Games. 2022 Oct 19;10(4):e38315. doi: 10.2196/38315.

71. Munoz-Novoa M., Kristoffersen M.B., Sunnerhagen K.S., Naber A., Alt Murphy M., Ortiz-Catalan M. Upper Limb Stroke Rehabilitation Using Surface Electromyography: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Hum Neurosci. 2022;16:897870. doi: 10.3389/fnhum.2022.897870.

72. Clark B., Whitall J., Kwakkel G., Mehrholz J., Ewings S., Burridge J. The effect of time spent in rehabilitation on activity limitation and impairment after stroke. Cochrane Database Syst Rev. 20215;10(10):CD012612. doi: 10.1002/14651858.CD012612.pub2.

73. Wissel J., Ri S. Assessment, goal setting, and botulinum neurotoxin a therapy in the management of post-stroke spastic movement disorder: updated perspectives on best practice. Expert Rev Neurother. 2022;22(1):27-42. doi: 10.1080/14737175.2021.2021072.

74. Gail A. Turning decisions into actions. PLoS Biol. 2022;20(12):e3001927. doi: 10.1371/journal.pbio.3001927.

75. Johnson B.P., Cohen L.G. Reward and plasticity: Implications for neurorehabilitation. Handb Clin Neurol. 2022;184:331-340. doi: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00018-7

76. Sabah K., Dolk T., Meiran N., Dreisbach G. When less is more: costs and benefits of varied vs. fixed content and structure in short-term task switching training. Psychol Res. 2019;83(7):1531-1542. doi: 10.1007/s00426-018-1006-7.

77. Sidarta A., Lim Y.C., Wong R.A., Tan I.O., Kuah C.W.K., Ang W.T. Current clinical practice in managing somatosensory impairments and the use of technology in stroke rehabilitation. PLoS One. 2022;17(8):e0270693. doi: 10.1371/journal.pone.0270693.

78. Welniarz Q., Roze E., Béranger B., Méneret A., Vidailhet M., Lehéricy S., Pouget P., Hallett M., Meunier S., Galléa C. Identification of a Brain Network Underlying the Execution of Freely Chosen Movements. Cereb Cortex. 2021;32(1):216-230. doi: 10.1093/cercor/bhab204.

79. Stewart J.C., Baird J.F., Lewis A.F., Fritz S.L., Fridriksson J. Effect of behavioural practice targeted at the motor action selection network after stroke. Eur J Neurosci. 2022;56(4):4469-4485. doi: 10.1111/ejn.15754.

80. Sakai K., Goto K., Tanabe J., Amimoto K., Kumai K., Kamio H., Ikeda Y. Effects of visual-motor illusion on functional connectivity during motor imagery. Exp Brain Res. 2021;239(7):2261-2271. doi: 10.1007/s00221-021-06136-2..

81. Bonnavion P., Fernández E.P., Varin C., de Kerchove d'Exaerde A. It takes two to tango: Dorsal direct and indirect pathways orchestration of motor learning and behavioral flexibility. Neurochem Int. 2019;124:200-214. doi: 10.1016/j.neuint.2019.01.009.

82. Hardwick R.M., Caspers S., Eickhoff S.B., Swinnen S.P. Neural correlates of action: Comparing meta-analyses of imagery, observation, and execution. Neurosci Biobehav Rev. 2018;94:31-44. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.08.003.

83. Lugtmeijer S., Lammers N.A., de Haan E.H.F., de Leeuw F.E., Kessels R.P.C. Post-Stroke Working Memory Dysfunction: A Meta-Analysis and Systematic Review. Neuropsychol Rev. 2021;31(1):202-219. doi: 10.1007/s11065-020-09462-4.

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

Для цитирования: *Станкевич Ю.А., Попов В.В., Богомякова О.Б., Василькив Л.М., Тулупов А.А., Сагдеев Р.З. Визуализация нейропластичности головного мозга в аспекте постинсультной реабилитации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4): 214-228. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-214-228*

To cite: *Stankevich Yu.A., Popov V.V., Bogomyakova O.B., Vasilkiv L.M., Tulupov A.A., Sagdeev R.Z. Visualization of brain neuroplasticity in the aspect of post-stroke rehabilitation. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4): 214-228. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-214-228*

journal_kpssz

nii-kpssz.com

Дата выхода в свет: 28.12.2024.

Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, стр. 6,
тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор О.Л. Барбараш)