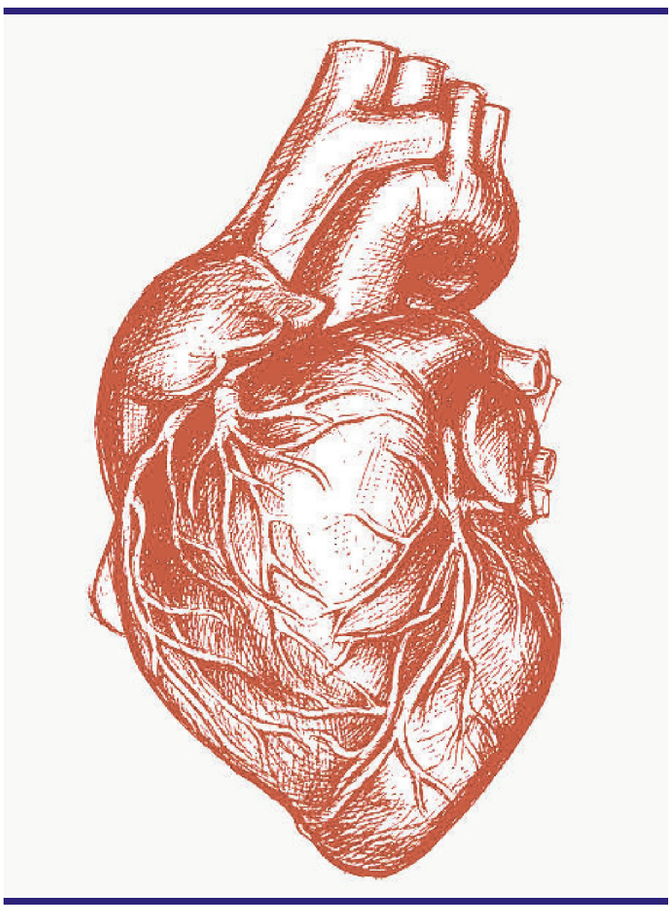
ISSN 2306-1278 (Print)
ISSN 2587-9537 (Online)
DOI 10.17802/2306-1278

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

16+

Том XIII • 4S/2024

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

Научно-практический рецензируемый журнал

4S/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
4S/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		
Д.Д. Шмальц, И.В. Самусь, А.А. Довбета, Т.Н. Зверева Факторы риска артериальной гипертензии, ассоциированные с женским полом	**6**	**D.D. Shmaltz, I.V. Samus, A.A. Dovbeta, T.N. Zvereva** Risk factors for hypertension associated with the female sex
А.В. Старовойтова, А.В. Щеглова, А.Н. Сумин, Е.В. Горбунова, А.Н. Коков Роль МСКТ коронарных артерий в оценке кардиального риска у пациентов с онкологическим заболеванием перед оперативным вмешательством	**12**	**A.V. Starovoitova, A.V. Shcheglova, A.N. Sumin, E.V. Gorbunova, A.N. Kokov** The role of coronary artery MSCT in assessing cardiac risk in patients with cancer before upcoming surgery
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ **CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY**		
Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Э.Л. Сондуев, В.О. Попова, Б.Н. Козлов, С.А. Афанасьев Ассоциация бета-адренореактивности мембран эритроцитов с тяжестью хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца	**21**	**E.F. Muslimova, T.Yu. Rebrova, E.L. Sonduev, V.O. Popova, B.N. Kozlov, S.A. Afanasyev** Association of betaadrenoreactivity of erythrocyte membranes with the severity of chronic heart failure in patients with coronary heart disease
КАРДИОЛОГИЯ / НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ **CARDIOLOGY / NEUROPHYSIOLOGY**		
А.А. Румянцева, В.А. Каменева, Н.В. Потапова Речь как основная когнитивная функция у детей с врожденным пороком сердца: изучение сформированности грамматического строя речи	**29**	**A.A. Rumiantseva, V.A. Kameneva, N.V. Potapova** Speech as main cognitive function in children with congenital heart defect: studying the formation of the grammatical structure
О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, И.Д. Сырова, Т.Б. Темникова, А.С. Соснина, Д.С. Куприянова, О.Л. Барбараш Эффективность применения когнитивного тренинга с использованием комбинации простой зрительно-моторной реакции с комплексом арифметических и вербальных заданий в профилактике ранней ПОКД у пациентов, перенёсших коронарное шунтирование	**38**	**O.A. Trubnikova, I.V. Tarasova, I.D. Syrova, T.B. Temnikova, A.S. Sosnina, D.S. Kupriyanova, O.L. Barbarash** The effectiveness of cognitive training with the use of a combination of simple vision-motor and a set of arithmetic and verbal tasks in early prevention in patients after coronary artery bypass surgery
О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, И.Н. Кухарева, Д.С. Куприянова, Е.Е. Горбатовская, А.С. Соснина, Т.Б. Темникова, И.Н. Ляпина Изменения нейрофизиологических показателей и маркеров нейроваскулярной единицы у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде	**52**	**O.A. Trubnikova, I.V. Tarasova, I.N. Kukhareva, D.S. Kupriyanova, E.E. Gorbatovskaya, A.S. Sosnina, T.B. Temnikova, I.N. Lyapina** The changes in neurophysiological parameters and neurovascular unit markers in cardiac surgery patients under the influence of multitask training in a three-dimensional environment
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
В.И. Ганюков, А.И. Данилович, А.В. Евтушенко, Р.С. Тарасов Госпитальные исходы этаноловой септальной абляции в лечении пациентов с гипертрофическим субаортальным стенозом: результаты одноцентрового исследования	**65**	**V.I. Ganyukov, A.I. Danilovich, A.V. Evtushenko, R.S. Tarasov** In-hospital outcomes of alcohol septal ablation in the treatment of patients with hypertrophic subaortic stenosis: results of a single center study
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ **PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY / CARDIOVASCULAR SURGERY**		
А.В. Фролов Характеристика интерактома артерио-артериального континуума морфофункциональной системы «кондуит – артерия» в ходе моделирования *in silico*	**73**	**A.V. Frolov** Interactome characteristics of morphofunctional system conduit-atery arterio-arterial continuum during in modeling *in silico*
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
С.В. Попов, А.В. Мухомедзянов, Б.К. Курбатов, В.Н. Азев, Г.З. Суфианова, М.С. Хлёсткина, А. Sarybaev, Л.Н. Маслов Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии сердца. Роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры	**88**	**S.V. Popov, A.V. Mukhomedzyanov, B.K. Kurbatov, V.N. Azev, G.Z. Sufianova, M.S. Khlestkina, A.Sh. Sarybaev, L.N. Maslov** Infarct-reducing effect of deltorphin II in reperfusion of the heart. The role of NO-synthase, guanylylcyclase, cGMP, MPT pore
А.В. Синицкая, М.В.Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.А. Асанов, А.А. Клюева, М.Ю. Синицкий Молекулярно-генетический ответ эндотелиальных клеток на воздействие доксорубицина: результаты экспериментов *in vitro* и *in vivo*	**97**	**A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Hryachkova, A.O. Poddubnyak, M.A. Asanov, A.A. Klueva, M.Yu. Sinitsky** Molecular genetic response of endothelial cells to doxorubicin exposure: results of *in vitro* and *in vivo* study
Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Е.С. Сардин, А.Н. Стасев Эффективность противоспаечных мембран для сердечно-сосудистой хирургии в эксперименте на крупных животных	**107**	**Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, E.S. Sardin, A.N. Stasev** Anti-adhesive membranes for cardiovascular surgery – efficacy evaluation in a large animals study
Н.Н. Загорская, А.В. Щеглова, А.Н. Сумин, И.Ю. Прокашко Психофизиологическая стресс-реактивность организма в ответ на тест с когнитивной нагрузкой у молодых здоровых лиц: гендерные различия	**116**	**N.N. Zagorskaya, A.V. Shcheglova, A.N. Sumin, I.Y. Prokashko** Psychophysiological stress reactivity of the body in response to a cognitive load test in young healthy individuals: gender differences
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Г.В. Артамонова, И.А. Друшляк, А.Н. Попсуйко, И.В. Самусь, С.А. Макаров, О.Л. Барбараш Повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи жителям малых городов Кемеровской области через развитие кадрового потенциала медицинских учреждений	**126**	**G.V. Artamonova, I.A. Drushlyak, A.N. Popsuiko, I.V. Samus, S.A. Makarov, O.L. Barbarash** Improving access to high-tech medical care for residents of small towns in the Kemerovo region through the development of the human resource potential of medical institutions
ТРАНСПЛАНТОЛОГИЯ И ИСКУССТВЕННЫЕ ОРГАНЫ / TRANSPLANTOLOGY AND ARTIFICIAL ORGANS		
Е.С. Прокудина, Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, А.В. Синицкая, М.С.Коломеец, Н.А. Кочергин Исследование особенностей деградации, биосовместимости и кальцификации биоматериалов для сосудистой хирургии	**138**	**E.S. Prokudina, L.V. Antonova, E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, A.V. Sinitskaya, M.S. Kolomeets, N.A. Kochergin** Study of degradation, biocompatibility and calcification characteristics of biomaterials for vascular surgery

Е.А. Сенокосова, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, П.С. Онищенко, Р.А. Мухамадияров, Л.В. Антонова Тканеинженерный матрикс на основе фиброина шелка для сердечно-сосудистой хирургии	**150**	**E.A. Senokosova, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, P.S. Onischenko, R.A. Mukhamadiyarov, L.V. Antonova** Tissue engineered matrix based on silk fibroin for cardiovascular surgery
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		**REVIEW**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
А.А. Иванова, А.М. Нестерец, В.Н. Максимов Внезапная сердечная смерть: эпидемиология, этиология, патогенез и факторы риска	**159**	**A.A. Ivanova, A.M. Nesterec, V.N. Maksimov** Sudden cardiac death: epidemiology, etiology, pathogenesis and risk factors
Е.В. Маздорова, Б.А. Аскетова, А.Н. Рябиков, С.К. Малютина Осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии в популяции (обзор литературы)	**168**	**E.V. Mazdorova, B.A. Asketova, A.N. Ryabikov, S.K. Malyutina** Awareness, treatment and control of arterial hypertension in the population (literature review)
КАРДИОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOLOGY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, А.В. Петров, Д.С. Каскаева, В.В. Трефилова, Р.Ф. Насырова Паттерн циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах	**183**	**M.M. Petrova, N.A. Shnayder, A.V. Petrov, D.S. Kaskaeva, V.V. Trefilova, R.F. Nasyrova** Pattern of circulating microRNAS in vascular cognitive disorders
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / CARDIOVASCULAR SURGERY		
М.Г. Пурсанов Эндоваскулярное транскатетерное замещение клапана легочной артерии с помощью баллон-расширяемых устройств (обзор литературы)	**197**	**M.G. Pursanov** Endovascular transcatheter pulmonary valve replacement using balloon-expandable devices: a literature review
А.Г. Филиппенко, В.В. Белобородов, Д.А. Елесин, И.Г. Стенин, Н.В. Широкова, В.В. Баранова, В.В. Шабанов Роль ушка левого предсердия в патогенезе фибрилляции предсердий, эффективности аблации и развитии тромбоэмболических осложнений	**208**	**A.G. Filippenko, V.V. Beloborodov, D.A. Elesin, I.G. Stenin, N.V. Shirokova, V.V. Baranova, V.V. Shabanov** The role of the left atrial appendage in the pathogenesis of atrial fibrillation, the effectiveness of ablation and the development of thromboembolic complications
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE		
А.А. Михайлова, А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор	**217**	**A.A. Mikhailova, A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev** Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review
Д.Л. Шукевич, Т.А. Баев, В.А. Бабков Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в развитии патологических состояний у кардиохирургических больных: методы диагностики и коррекции	**230**	**D.L. Shukevich, T.A. Baev, V.A. Babkov** The role of neutrophil extracellular traps in the development of pathological conditions in cardiac surgery patients: diagnostic and correction methods
А.А. Михайлова, А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев Диагностическая значимость метода ближней инфракрасной спектроскопии в профилактике церебрального повреждения при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей	**241**	**A.A. Mikhailova, A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev** Diagnostic significance of the near-infrared spectroscopy in the prevention of cerebral injury during surgical correction of congenital heart defects in children
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ INTENSIVE CARE / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
М.А. Кузьмичкина, В.С. Кавешников Роль цитокинов в патогенезе органной дисфункции при операциях на «открытом» сердце	**254**	**M.A. Kuzmichkina, V.S. Kaveshnikov** The role of cytokines in the pathogenesis of organ dysfunction during open heart surgery
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ		**CASE STUDY**
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		
М.В. Кулавская, И.Ф. Шабаев, А.А. Румянцева, А.В. Евтушенко, И.Н. Мамчур, А.В. Богачев-Прокофьев Хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии у подростка с синдромом LEOPARD (клинический случай)	**267**	**M.V. Kulavskaya, I.F. Shabaev, A.A. Rumiantseva, A.V. Evtushenko, I.N. Mamchur, A.V. Bogachev-Prokofiev** Hypertrophic cardiomyopathy in teenager with LEOPARD syndrome (clinical case)
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ / ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ CARDIOVASCULAR SURGERY / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY		
П.В. Зинчук, И.К. Халивопуло, А.А. Ивкин, Д.В. Борисенко, А.А. Ляпин, Л.А. Богданов Клинический случай развития синдрома каменного сердца у недоношенного ребенка при радикальной коррекции врожденного порока сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки	**276**	**P.V. Zinchuk, I.K. Khalivopulo, A.A. Ivkin, D.V. Borisenko, A.A. Lyapin, L.A. Bogdanov** A clinical case of the “stone heart” syndrome in a premature baby with radical correction of a congenital heart defect: ventricular septal defect and atrial septal defect
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / INTENSIVE CARE		
А.А. Ивкин, Д.Г. Балахнин, А.А. Михайлова Клинический случай успешной коррекции транспозиции магистральных сосудов у младенца в возрасте 52 дней с применением экстракорпоральных технологий	**284**	**A.A. Ivkin, D.G. Balakhnin, A.A. Mikhailova** Successful correction of transposition of the great vessels using extracorporeal methods in an infant aged 52 days: case report
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ		**LETTER TO THE EDITOR**
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ / PUBLIC HEALTH		
Е.Д. Баздырев, И.Л. Строкольская, Е.В. Часовских, Т.П. Жиляева, С.А. Макаров, Д.П. Цыганкова, А.С. Агиенко, И.М. Центер, В.Ю. Херасков, Г.В. Артамонова Совершенствование подходов к организации первичной медико-санитарной помощи работникам угольной отрасли (на примере Кемеровской области – Кузбасса)	**290**	**E.D. Bazdyrev, I.L. Strokolskay, E.V. Chasovskikh, T.P. Zhilyaeva, S.A. Makarov, D.P. Tsygankova, A.S. Agienko, I.M. Center, V. Yu. Heraskov, G.V. Artamonova** Improving primary health care for the coal industry workers (using the example of the Kemerovo region – Kuzbass)

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

«Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – мультидисциплинарное научно-практическое издание, освещающее актуальные клинические и фундаментальные аспекты современной кардиоваскулярной медицины: кардиологии, сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии, анестезиологии и реаниматологии, патологической физиологии, нейрофизиологии, трансплантологии, организации здравоохранения и фундаментальной науки.

В этом выпуске хотелось бы обратить внимание читателей на раздел, посвященный кардиологии и нейрофизиологии. В статье А.А. Румянцевой и коллег обсуждаются проблемы речи как важнейшей когнитивной функции у детей с врожденными пороками сердца. В исследовании О.А. Трубниковой и соавторов оценивается эффективность применения когнитивного тренинга в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование. Кроме этого, данный коллектив авторов представил инновационные данные об изменении нейрофизиологических показателей и маркеров нейроваскулярной единицы у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде.

В ряде статей, посвященных вопросам патофизиологии, освещены такие актуальные проблемы, как морфофункциональная система «кондуит – артерия», инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии сердца, молекулярно-генетический ответ эндотелиальных клеток на воздействие доксорубицина, стресс-реактивность психофизиологического состояния организма в ответ на тест с психоэмоциональной нагрузкой. Кроме того, в одной из работ оценена эффективность противоспаечных мембран для сердечно-сосудистой хирургии с оценкой их эффективности в эксперименте на крупных животных.

Также в номере исследованы особенности деградации, биосовместимости и кальцификации биоматериалов и тканеинженерного матрикса на основе фиброина шелка, применяемых в сердечно-сосудистой хирургии.



Авторские коллективы анестезиологов-реаниматологов и патофизиологов поделились новыми знаниями о перспективах применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при вмешательствах на сердце в условиях искусственного кровообращения, роли нейтрофильных внеклеточных ловушек в развитии патологических состояний у кардиохирургических больных, диагностической значимости метода ближней инфракрасной спектроскопии в профилактике церебрального повреждения при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей, а также о роли цитокинов при операциях на «открытом» сердце.

Уверены, представленные результаты поисковых клинических и фундаментальных научных исследований будут интересны широкому кругу специалистов современных кардиохирургических центров, а также ученым, ведущим разработку новых материалов, технологий и медицинских изделий для сердечно-сосудистой хирургии.

Главный редактор академик РАН
О.Л. Барбараш

УДК 616.12-008.331.1:618.173
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-6-11

ФАКТОРЫ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЖЕНСКИМ ПОЛОМ

Д.Д. Шмальц[1], И.В. Самусь[2], А.А. Довбета[3], Т.Н. Зверева[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», пр. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066

Основные положения

• Артериальная гипертензия часто развивается у женщин в перименопаузальный период, сопровождающийся уменьшением уровня эстрогена и метаболическими нарушениями. Для эффективной профилактики гипертонии у этих женщин важно учитывать традиционные факторы риска, такие как ожирение, семейный анамнез гипертензии и дислипидемия, а также особенности женского организма, связанные с гормональными изменениями. Дальнейшее изучение новых факторов риска, специфичных для женской популяции, поможет улучшить профилактические меры и лечение артериальной гипертензии.

Цель	Изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в возрасте 40–50 лет, оценить их влияние на развитие артериальной гипертензии (АГ).
Материалы и методы	В исследовании проанализирована медицинская документация 47 женщин в возрасте от 40 до 50 лет, обратившихся за консультацией к кардиологу. Для анализа использованы жалобы пациенток, оцененные с помощью шкалы климактерических симптомов Грина, анамнез АГ и жизни, данные физикального осмотра и лабораторные показатели, полученные перед осмотром.
Результаты	Исследование проведено в двух группах женщин, разделенных по наличию подтвержденной артериальной гипертензии (АГ): 12 женщин с АГ, средний возраст которых 45,19 ± 2,86 года, 35 женщин с нормальным артериальным давлением (АД), средний возраст 45,30 ± 3,09 года соответственно. Возрастные различия между группами незначительны. Головные боли отмечены у 58,3% пациенток с АГ и у 22,8% пациенток с нормальным АД ($p = 0,045$), ожирение наблюдалось в 83,3 и 11,4% случаев соответственно ($p < 0,001$). Семейный анамнез АГ был более выражен в группе с АГ – 75,0% случаев в сравнении с 34,2% случаев в группе с нормальным АД ($p < 0,001$). Дислипидемия зарегистрирована у 58,3% пациенток с АГ и у 22,6% пациенток без гипертензии ($p < 0,001$). Такие факторы, как преждевременные роды, курение, чрезмерное употребление соли и уровень гликемии, не показали статистически значимой разницы между группами.
Заключение	Результаты исследования на основе небольшой выборки пациентов показывают, что для женщин в перименопаузе наиболее значимыми факторами, ассоциированными с АГ, являются отягощенный семейный анамнез по АГ, а также необходимость контроля массы тела и показателей липидограммы. Эти аспекты требуют первоочередного внимания при разработке профилактических мер. Дальнейшее исследование новых факторов риска, связанных с женским полом, необходимо для определения их применимости к российской популяции.

Для корреспонденции: *Диана Дмитриевна Шмальц, diana.shmalc.01@mail.ru; адрес: ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056*

Corresponding author: *Diana D. Shmaltz, diana.shmalc.01@mail.ru; address: 22a, Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation, 650000*

Ключевые слова Артериальная гипертензия • Перименопауза • Сердечно-сосудистые заболевания • Гипоэстрогения • Факторы риска

Поступила в редакцию: *19.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *22.11.2024;* ***принята к печати:*** *24.12.2024*

RISK FACTORS FOR HYPERTENSION ASSOCIATED WITH THE FEMALE SEX

D.D. Shmaltz[1], I.V. Samus[2], A.A. Dovbeta[3], T.N. Zvereva[1, 2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation, 650000; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066

Highlights

• Arterial hypertension often develops in women during the perimenopausal period, accompanied by a decrease in estrogen levels and metabolic disorders. It is important to take into account traditional risk factors such as obesity, family history of hypertension and dyslipidemia, and other characteristics of the female body associated with hormonal changes to effectively prevent hypertension in these women. Further study of new risk factors specific to the female population will help improve preventive measures and treatment of hypertension.

Aim	To study the prevalence of cardiovascular disease risk factors in women aged 40-50 years, and to evaluate their influence on the development of arterial hypertension (AH).
Methods	The study analyzed the medical records of 47 women aged 40 to 50 years who consulted a cardiologist. Patients' complaints were assessed using the Greene climacteric scale, whereas the history of AH and personal medical history, physical examination and laboratory data obtained before the examination were used for analysis.
Results	Patients were divided in two groups according to the presence of confirmed AH: the group of patients with AH (n=12), mean age was 45.19 ± 2.86 years; and the group of patients with normal blood pressure (BP, n =35), mean age was 45.30 ± 3.09 years. Age differences between the groups were not significant. 58.3% of patients with AH and 22.8% of patients with normal BP ($p = 0.045$) suffered from headaches, 83.3% of women with AH and 11.4% of women without AH ($p < 0.001$) were obese. Family history of AH was more prevalent in the group with AH 75.0% compared with the group with normal BP 34.2% ($p < 0.001$). 58.3% of patients with AH and 22.6% of patients without AH ($p < 0.001$) presented with dyslipidemia. Factors such as preterm labour, smoking, excessive salt intake and glycaemic level were not statistically different between groups.
Conclusion	The results of the study with a small sample of patients show that for perimenopausal women the most significant factors associated with arterial hypertension are a family history of hypertension, and the need to control body weight and lipidogram parameters. These aspects require attention during the development of preventive measures. Further research on new risk factors associated with female sex is needed to determine their applicability to the Russian population.

Keywords Arterial hypertension • Perimenopause • Cardiovascular disease • Hypoestrogenism • Risk factors

Received: *19.10.2024;* ***received in revised form:*** *22.11.2024;* ***accepted:*** *24.12.2024*

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия АД – – артериальное давление

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться важной медицинской проблемой, несмотря на представленные методы диагностики и лечения. Распространенность заболевания в РФ колеблется в пределах 30–40% среди взрослого населения [1]. Гипертония является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и первым звеном сердечно-сосудистого континуума [2]. Возраст первых проявлений варьирует от 30 до 60 лет [3], у женщин часто связан с перименопаузальным периодом [4]. В европейских рекомендациях по контролю АГ (2023 г.) уделено большое внимание новым факторам риска, предрасполагающим к возникновению данного заболевания [5]. Параллельно уделяется особое внимание гендерным различиям факторов риска. Также существуют самостоятельные факторы риска, в частности ожирение, гиподинамия и чрезмерное употребление соли, которые отражены в российских и евразийских рекомендациях по контролю артериального давления (АД), но не имеют гендерной специфичности. Возраст развития гипертонии у женщин часто совпадает с угасанием репродуктивной функции. Перименопауза – период в жизни женщины, начинающийся за несколько лет до менопаузы и продолжающийся некоторое время после нее. Продолжительность этого периода варьирует в среднем от нескольких месяцев до десяти лет, в течение которого организм постепенно перестраивается, уровень гормонов (особенно эстрогена) начинает снижаться. Гипоэстрогения проявляется характерными симптомами, связанными с изменениями гормонального фона. Важно помнить, что эти изменения естественны, хотя и доставляют неудобства [6].

Немаловажный факт, что большинство женщин в перименопаузе сталкиваются с увеличением веса и другими метаболическими нарушениями, что создает условия для развития АГ [7, 8]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение вопросов, связанных с риском развития АГ в перименопаузе, и методов, направленных на повышение эффективности превентивных мер.

Цель исследования – изучить распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в возрасте 40–50 лет, оценить их влияние на развитие АГ.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинской документации 47 женщин в возрасте 40–50 лет, обратившихся за медицинской помощью к кардиологу. Для анализа использованы жалобы женщин, оцененные с помощью шкалы климактерических симптомов Грина [9], применяемой кардиологом рутинно при работе с данной категорией пациентов, а также данные задокументированного анамнеза АГ (как персонального, так и семейного), данные физикального осмотра, лабораторных методов исследования, предшествующих осмотру, и другие факторы, предрасполагающие к развитию гипертензии [10].

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программ IBM SPSS Statistics 27.0 (IBM Corp., США) и Excel 2021 (Microsoft, США). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности – с применением критерия хи-квадрата Пирсона либо точного критерия Фишера, если ожидаемое число наблюдений составило менее 10. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Женщины были разделены на две группы по признаку наличия подтвержденной АГ: в группу с подтвержденным диагнозом вошли 12 пациенток, средний возраст которых составил 45,19 (2,86) года; в группу с нормальным уровнем АД включены 35 пациенток, средний возраст 45,30 (3,09) года. Значимых различий в возрасте в группах не зарегистрировано. При сравнительном анализе жалоб значимых различий по таким параметрам, как тахикардия, психологическая нестабильность, плаксивость, нарушение сна, затруднение концентрации внимания, утомляемость, не выявлено. У пациенток с АГ чаще регистрировались головные боли – 58,3 против 22,8% в группе с нормальным АД ($p = 0,045$), ожирение – 83,3 против 11,4% случаев соответственно ($p < 0,001$). Фактор наследственности также продемонстрировал статистически значимую разницу: частота АГ у родственников первой линии составила 75,0% в группе с АГ и 34,2% в группе с нормальным АД ($p < 0,001$). Признаки дислипидемии значимо чаще встречались в группе пациенток с АГ – 58,3 против 22,6% соответственно ($p < 0,001$) (*рисунок*).

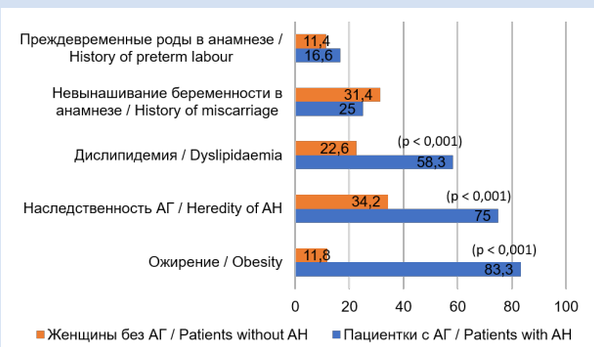
Такие факторы, как нежелательные исходы беременностей и преждевременные роды, не пока-

зали статистически значимых различий между группами – 25,0% в группе с АГ против 31,4% в группе без АГ (p = 0,867) и 16,6 против 11,4% (p = 0,236) соответственно. Стоит отметить, что такие факторы, как курение и избыточное потребление поваренной соли, также не имели достоверных различий между группами. Анализ данных лабораторных обследований не показал достоверных различий между группами по такому показателю, как гипергликемия. Случаев сахарного диабета среди участников исследования не установлено.

Обсуждение

Перименопаузальный период предшествует прекращению менструальной функции – по данным Всемирной организации здравоохранения, средний возраст менопаузы составляет 45–55 лет. Соответственно, в данном исследовании изучена выборка женщин в возрасте 40–50 лет. При анализе распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в этой популяции мы стремились оценить вклад различных состояний в развитие АГ у женщин в перименопаузальном периоде. Наиболее значимыми были такие факторы риска, как избыточная масса тела, наличие АГ у родственников и дислипидемия. Эти результаты согласуются с данными крупных популяционных исследований, демонстрирующих, что избыточный вес и семейный анамнез являются ключевыми факторами риска АГ [1, 2]. Кроме того, дислипидемия была чаще распространена среди женщин с АГ, что суммирует факторы риска и ухудшает прогноз пациентов, это также соответствует данным литературы [3].

Интересно отметить, что нежелательные исходы беременности и гестационный диабет, которые зачастую ассоциируются с риском развития АГ у женщин, не показали значительной разницы между группами. Это может быть связано с тем, что число испытуемых в нашем исследование было относительно небольшим и не хватало мощности для выявления небольших различий. Также возможно, что эти факторы играют меньшую роль в развитии АГ у женщин в перименопаузе по сравнению с другими доказанными факторами.



Соотношение показателей факторов риска в группах пациенток с артериальной гипертензией (АГ) и без данной патологии

Correlation of risk factors in groups of patients with arterial hypertension (AH) and patients without AH

Одной из сильных сторон настоящего исследования является то, что оно основывалось на данных реальной клинической практики. Мы использовали медицинскую документацию для сбора информации о пациентках, что позволило нам получить более полное представление о факторах риска АГ у женщин в перименопаузе. Однако наше исследование было ретроспективным, что означает, что мы не могли контролировать все переменные, которые могли повлиять на результаты. Кроме того, размер нашей выборки был относительно небольшим, что не дает нам возможности делать общие выводы.

Заключение

Результаты, полученные на небольшой выборке пациентов, демонстрируют факторы, ассоциированные с АГ у женщин в перименопаузе и требующие первостепенных профилактических мероприятий. Так, особую настороженность должен вызывать отягощенный АГ семейный анамнез – у этой категории пациентов следует скрупулезно контролировать массу тела и показатели липидограммы. Кроме того, требуется дальнейшие изучение и определение применимости к российской популяции факторов риска, ассоциированных с женским полом.

Конфликт интересов

Д.Д. Шмальц заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Самусь заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Довбета заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Н. Зверева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий от 30 сентября 2022 г. № 075-15-2022-1202, комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 11 мая 2022 г. № 1144-р).

Информация об авторах

Шмальц Диана Дмитриевна, студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-1104-788X

Самусь Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3293-5746

Довбета Анна Андреевна, врач-кардиолог отделения женской консультации государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-0178-2229

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; начальник научно-образовательного отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Author Information Form

Shmaltz Diana D., Student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-1104-788X

Samus Irina V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Modeling of Management Technologies, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3293-5746

Dovbeta Anna A., Cardiologist at the Women's Consultation Department, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-0178-2229

Zvereva Tatyana N., PhD, Associate Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Science and Education Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова Е.И., Кацап А.А., Колесник О.С., Лебедева Е.В. Гипертоническая болезнь у женщин в пери- и постменопаузе – патофизиологические механизмы и подходы к лечению. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439

2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, et al.; 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: ndorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-980.doi:10.1016/ S0140-6736(21) 01330-1.

4. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией и измененным гормональным фоном. Врач. 2021; 32 (1): 46–9. doi:10.29296/25877305-2021-01-09

5. Юренева С.В., Якушевская О.В., Комедина В.И. Перименопауза – золотое время для профилактики заболеваний, ассоциированных с возрастом. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(13):36–44. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44

6. Орлова С.В., Никитина Е.А. Роль липотропных факторов в коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузальный период. Медицинский алфавит. 2023;(19):7-15. doi:10.33667/2078-5631-2023-19-7-15

7. Руяткин Д.С., Руяткина Л.А., Щербакова Л.В. Фенотип формирования метаболического синдрома в перимено-

паузальной когорте женщин без дисгликемии в зависимости от наличия артериальной гипертензии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;(3):37-53. doi:10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53.

8. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 1998;29(1):25-31. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00025-5

9. Акимова Е.В., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Акимов А.М. Параметры субъективно-объективного показателя здоровья среди женщин открытой городской популяции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 125-133. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-125-133.

REFERENCES

1. Baranova E.I., Katsap A.A., Kolesnik O.S., Lebedeva E.V. Hypertension in peri- and postmenopausal women — pathophysiological mechanisms and approaches to treatment. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5439. doi:10.15829/1560-4071-2023-5439 (In Russian)

2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, et al.; 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: ndorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.

3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;398(10304):957-980.doi:10.1016/ S0140-6736(21) 01330-1.

4. Khabibulina M., Shamilov M. Quality of life in young women with hypertension and an altered hormonal background. Vrach. 2021; 32 (1): 46–9. doi:10.29296/25877305-2021-01-09 (in Russian)

5. Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V., Komedina V.I. Perimenopause - the golden time for the prevention of age-related diseases. Effective Pharmacotherapy. 2021;17(13): 36-44. doi:10.33978/2307-3586-2021-17-13-36-44 (in Russian)

6. Orlova S.V., Nikitina E.A. The role of lipotropic factors in the correction of metabolic disorders in women during the perimenopausal period. Medical alphabet. 2023;(19):7-15. doi:10.33667/2078-5631-2023-19-7-15 (In Russian)

7. Ruyatkin D.S., Ruyatkina L.A., Shcherbakova L.V. The phenotype of the metabolic syndrome formation in the perimenopausal cohort of women without dysglycemia depending on the presence of arterial hypertension. Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;(3):37-53. doi:10.31549/2542-1174-2023-7-3-37-53 (In Russian)

8. Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas. 1998;29(1):25-31. doi: 10.1016/s0378-5122(98)00025-5

9. Akimova E.V., Bessonova M.I., Gafarov V.V., Kayumova M.M., Gakova E.I., Akimov A.M. Parameters of the subjective-objective indicator health among women of open urban population. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3): 125-133. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-125-133 (In Russian)

Для цитирования: *Шмальц Д.Д., Самусь И.В., Довбета А.А., Зверева Т.Н. Факторы риска артериальной гипертензии, ассоциированные с женским полом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-6-11*

To cite: *Shmaltz D.D., Samus I.V., Dovbeta A.A., Zvereva T.N. Risk factors for hypertension associated with the female sex. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 6-11. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-6-11*

УДК 616-006-073.756.8-06:616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-12-20

РОЛЬ МСКТ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ КАРДИАЛЬНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПЕРЕД ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

А.В. Старовойтова[1], А.В. Щеглова[2], А.Н. Сумин[2], Е.В. Горбунова[1, 2], А.Н. Коков[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

• В статье показана положительная роль консультации врача-кардиолога и перспективы использования мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий для оценки кардиологического риска у пациентов со злокачественным новообразованием перед оперативным вмешательством.

Цель	Изучить возможности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий с определением кальциевого индекса для дополнительной оценки и рестратификации риска у пациентов со злокачественным новообразованием перед предстоящим оперативным вмешательством.
Материалы и методы	В пилотное исследование включены 26 пациентов (медиана возраста 68,6 года, 69% мужчин, 31% женщин) со злокачественными новообразованиями целью дополнительного обследования и стратификации риска перед операциями высокого риска. Всем больным проведен осмотр кардиологом с оценкой периоперационного сердечно-сосудистого риска при некардиологических вмешательствах. Дополнительно проведена оценка предтестовой вероятности (ПТВ) и клинической вероятности обструктивного поражения коронарных артерий. Далее всем пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий с определением кальциевого индекса (50%) или МСКТ коронарных артерий с контрастированием (50%). С целью уточнения тяжести поражения коронарного русла проведена селективная коронарная ангиография. Рандомизация пациентов выполнена с учетом ограничений для МСКТ коронарных артерий с контрастированием.
Результаты	При оценке клинической симптоматики стенокардии у пациентов чаще присутствовала атипичная и неангинальная боль (38% случаев), чем типичная ангинозная боль (27% случаев). При этом медиана ПТВ обструктивного поражения коронарных артерий составила 24%, что соответствовало высокому риску наличия обструктивной ишемической болезни сердца. Дополнительная оценка клинической вероятности ишемической болезни сердца позволила отнести к группе очень высокой вероятности обструктивной ишемической болезни сердца 61% пациентов. По результатам обследования 1 (4%) пациент с высоким коронарным кальцием и 2 (8%) пациента с гемодинамически значимыми стенозами были направлены на селективную коронарная ангиография. Из них у всех (100%) выявлены значимые стенозы коронарных артерий (≥ 70%). По результатам ангиографического исследования в двух случаях показано превентивное стентирование коронарных артерий, в одном случае выбрана консервативная тактика.
Заключение	Результаты данного исследования подчеркивают перспективы использования МСКТ коронарных артерий для оценки кардиологического риска у пациентов с онкологическим заболеванием перед предстоящим оперативным вмешательством. Подобная диагностическая и лечебная тактика, возможно, позволит значительно снизить число периоперационных кардиальных осложнений.

Для корреспонденции: *Анна Викторовна Щеглова, nura.karpovitch@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anna V. Shcheglova, nura.karpovitch@yandex.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Ключевые слова Оценка кардиального риска • Онкологические операции • Злокачественные новообразования • Послеоперационные осложнения

Поступила в редакцию: *02.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *23.10.2024;* ***принята к печати:*** *15.11.2024*

THE ROLE OF CORONARY ARTERY MSCT IN ASSESSING CARDIAC RISK IN PATIENTS WITH CANCER BEFORE UPCOMING SURGERY

A.V. Starovoitova[1], A.V. Shcheglova[2], A.N. Sumin[2], E.V. Gorbunova[1, 2], A.N. Kokov[2]

[1] 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; [2] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• The article shows the positive role of consulting a cardiologist and the prospects of using multispiral computed tomography of the coronary arteries to assess the cardiological risk in patients with cancer before the upcoming surgery.

Aim To study the possibilities of using multispiral computed tomography (MSCT) of coronary arteries with the following determination of the calcium index for additional risk assessment and risk restratification in patients with cancer before the upcoming surgical intervention.

Methods The pilot study included 26 patients (median age was 68.6 years, 69% men, 31% women) with malignant neoplasms undergoing additional examination and risk stratification before the high-risk surgery. All patients were examined by a cardiologist who assessed the perioperative cardiovascular risk during noncardiac surgery. Moreover, patients underwent the assessment of the pre-test probability (PTP) and the clinical probability of obstructive coronary artery disease (CAD). After that, all patients underwent MSCT of the coronary arteries with determination of the calcium index (50%) or MSCT of the coronary arteries with contrast (50%). In order to establish the severity of the coronary lesion, patients underwent selective coronary angiography (SCA). The randomization of patients was performed taking into account the limitations of contrast-enhanced coronary artery MSCT.

Results When assessing the clinical symptoms of angina pectoris, patients were more likely to have atypical and non-anginal pain (in 38% of cases, respectively) than typical anginal pain (only in 27% of patients). At the same time, the median PTP of obstructive CAD was 24%, which corresponded to a high risk of obstructive CAD. An additional assessment of the clinical probability of CAD classified 61% of patients as a group with a very high probability of obstructive CAD. According to the results of the examination, one patient (4%) with high coronary calcium and 2 patients (8%) with hemodynamically significant stenosis were referred for SCA. Of these, all (100%) patients had significant coronary artery stenosis > 70%. According to the results of the angiographic examination, preventive coronary artery stenting was indicated in two cases, and conservative tactics were chosen in one case.

Conclusion The results of this study highlight the prospects of using MSCT of coronary arteries to assess the cardiological risk in patients with cancer before the upcoming surgery. Such diagnostic and therapeutic tactic may minimize the number of perioperative cardiac complications.

Keywords Assessment of cardiac risk • Oncological surgery • Malignant neoplasms • Postoperative complications

Received: *02.09.2024;* ***received in revised form:*** *23.10.2024;* ***accepted:*** *15.11.2024*

Список сокращений

ЗНО – злокачественные новообразования
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАГ – коронарная ангиография
МСКТ мультиспиральная компьютерная томография
ПТВ – предтестовая вероятность
КТ-FFR – фракционный резерв кровотока на основе коронарной компьютерной томографической ангиографии

Введение

Частота сердечно-сосудистых осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах составляет от 5 до 11%, что приводит к значительному числу инфарктов миокарда и летальных исходов [1].

Большинство вмешательств при онкологических заболеваниях (пульмонэктомия, резекция печени, пищевода, цистэктомия) связано с высоким риском периоперационных осложнений [2–4]. Злокачественные новообразования (ЗНО) увеличивают риск сердечно-сосудистых событий в 2,2 раза по сравнению с пациентами без онкологии [5]. Данный феномен обусловлен множеством факторов, включая значительный объем хирургического вмешательства, сниженный функциональный статус и коморбидный фон у больных онкологического профиля [6, 7]. К тому же сама хирургическая процедура может вызывать стресс, воспаление и гиперкоагуляцию, повышая вероятность разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки, что делает эту когорту пациентов более восприимчивой к осложнениям в периоперационном периоде [8].

Следовательно, комплексная оценка периоперационных сердечно-сосудистых осложнений представляет особую актуальность для пациентов с ЗНО. В современных руководствах по профилактике, прогнозированию и лечению сердечно-сосудистых осложнений вследствие внесердечных операций рекомендации с классом и уровнем доказательности по оценке кардиоваскулярного риска в онкохирургии отсутствуют, а имеющиеся алгоритмы не валидированы для онкобольных [4, 9, 10].

В настоящее время предоперационная оценка при несердечных операциях проводится на основании клинических рекомендаций РКО «Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях» (2023) [11]. Так, согласно документу, при наличии среднего/высокого риска и низкой/средней функциональной способности рекомендуется провести углубленное обследование в виде нагрузочного тестирования с визуализацией миокарда или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий. Нагрузочное тестирование с визуализацией миокарда целесообразно перед выполнением операций повышенного риска при сниженном функциональном состоянии (< 4 МЕТ), высокой предтестовой вероятности (ПТВ) ишемической болезни сердца (ИБС) (>15%) или высоком клиническом риске (RCRI ≥ 1). МСКТ коронарных артерий следует рассматривать для исключения ИБС в случае ее низкой/средней клинической вероятности или у пациентов, не подходящих для неинвазивного функционального тестирования, подвергающихся операциям промежуточного и высокого риска [11].

Отсутствие валидированных алгоритмов для оценки кардиоваскулярного риска у пациентов, страдающих онкологическим заболеванием, обусловливает необходимость дополнительных исследований и разработки специфических рекомендаций. Эти идеи и данные подчеркивают важность комплексного подхода к оценке и управлению сердечно-сосудистыми рисками, в частности в когорте онкобольных.

Цель настоящего исследования – изучение возможности МСКТ коронарных артерий с определением кальциевого индекса для дополнительной оценки и рестратификации риска у пациентов с онкологической патологией перед предстоящим оперативным вмешательством.

Материал и методы

В пилотное исследование на базе Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера им. академика Л.С. Барбараша (ГБУЗ «КККД») в 2024 г. включены 26 пациентов (медиана возраста 68,6 года, 69% мужчин, 31% женщин) с ЗНО с целью дополнительного обследования и стратификации риска перед оперативным вмешательством. Характеристика больных в зависимости от локализации ЗНО представлена в табл. 1.

Всем пациентам проведен рутинный осмотр кардиолога с оценкой периоперационного сердечно-сосудистого риска при некардиологических операциях по шкале RCRI (Revised Cardiac Risk Index) [12]. Дополнительно выполнена оценка ПТВ и клинической вероятности обструктивного поражения коронарных артерий по шкале RF-CL [13].

Врач-кардиолог принимал решение о целесообразности выполнения МСКТ с определением кальциевого индекса или МСКТ коронарных артерий с контрастированием. Рандомизация пациентов производилась по следующим факторам: пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин и нецелевой частотой сердечных сокращений было рекомендовано МСКТ с определением кальциевого индекса, остальных больных направляли на МСКТ с контрастированием, но части из них ввиду высокого кальциноза по результатам кальциевого скоринга контрастное усиление

не проводилось. С целью уточнения тяжести поражения коронарного русла выполняли селективную коронарную ангиографию (КАГ).

Визуализация коронарных артерий, а также коронарного кальциноза проведена методом МСКТ на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 с последующей постпроцессинговой обработкой изображений на мультимодальной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ). Оценку тяжести поражения коронарного русла проводили на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА пересмотра 2013 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения (№ 10 от 23.12.2022 г.). У всех участников до включения в исследование получено письменное добровольное информированное согласие.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Lq; Uq]), качественные – в виде процентного соотношения.

Таблица 2. Клинико-анамнестические показатели анализируемой выборки
Table 2. Clinical and anamnestic indicators of the analyzed sample

Показатель / Parameter	n = 26
Возраст, лет / Age, years, Me (Q25; Q75)	68,6 (56,4; 69,3)
Мужчины / Men, n (%)	18 (69)
Курение / Smoking, n (%)	10 (38,5)
Отягощенный семейный анамнез ИБС / Family history of CAD, n (%)	2 (7,7)
Атипичная ангинозная боль / Atypical anginal pain, n (%)	10 (38,0)
Типичная ангинозная боль / Typical anginal pain, n (%)	6 (23,0)
Неангинальная боль / Non-anginal pain, n (%)	10 (38,0)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	23 (88,5)
Отягощенный семейный анамнез ИБС / Family history of CAD, n (%)	2 (7,7)
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)	1 (4,0)
Нарушение ритма и проводимости / Rhythm and conduction disorders, n (%)	5 (19,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе / History of myocardial infarction, n (%)	1 (4,0)
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе / Percutaneous coronary intervention in the anamnesis, n (%)	1 (4,0)
Порок сердца / Heart defect, n (%)	2 (8,0)

Примечание: *ИБС – ишемическая болезнь сердца.*
Note: *CAD – coronary artery desease.*

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика вошедших в исследование пациентов представлена в табл. 2.

У пациентов часто встречалась сопутствующая артериальная гипертензия в анамнезе (88,5% случаев). Один пациент перенес инфаркт миокарда с последующей реваскуляризацией (4,0%). У 2 (8,0%) пациентов диагностирован порок сердца, не требующий оперативного вмешательства. У 5 (19,2%) больных определены клинически значимые нарушения ритма или проводимости. При оценке клинической симптоматики стенокардии у пациентов чаще присутствовала атипичная и неангинальная боль (38% случаев), чем типичная ангинозная боль (27% случаев). При этом медиана ПТВ обструктивного поражения коронарных артерий составила 24%, что соответствовало высокому риску наличия обструктивной ИБС. Дополнительная оценка клинической вероятности ИБС позволила отнести к очень высокой вероятности обструктивной ИБС 61% пациентов (рис. 1).

Далее всем пациентам проведено МСКТ коронарных артерий с определением кальциевого индекса (13 пациентов – 50%) или МСКТ коронарных артерий с контрастированием (13 пациентов – 50%). По результатам обследования 1 (4%) пациент с ПТВ 22%, умеренной клинической вероятностью и высоким коронарным кальцием и 2 (8%) пациента с ПТВ > 15%,

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от локализации новообразования
Table 1. Characteristics of patients by localization of oncological pathology

Показатель / Parameter	n = 26
Легкие + бронхи / Lungs + bronchi, n (%)	7 (27,0)
Желудок или пищевод / Stomach or esophagus, n (%)	5 (19,0)
Кишечник / Intestine, n (%)	11 (42,0)
Молочные железы / Mammary glands, n (%)	1 (4,0)
Почки / Kidneys, n (%)	1 (4,0)
Матка / Uterus, n (%)	1 (4,0)



Рисунок 1. Оценка клинической вероятности обструктивного поражения коронарных артерий у онкологических пациентов
Figure 1. Assessment of the clinical probability of obstructive coronary artery disease in cancer patients

умеренной клинической вероятностью, гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий по данным МСКТ направлены на селективную КАГ. Из них у всех (100%) выявлены значимые стенозы коронарных артерий (≥ 70%). По результатам ангиографического исследования в двух случаях показано превентивное стентирование коронарных артерий, в одном случае выбрана консервативная тактика.

Описание клинического случая 1

Пациент *З.*, 56 лет, направлен из Кемеровского онкологического диспансера на прием к кардиологу ГБУЗ «КККД» с целью дополнительного обследования и стратификации риска перед оперативным вмешательством (рак прямой кишки). Пациент ранее осмотрен кардиологом по месту жительства, выполнены ЭКГ и ЭхоКГ (без отклонений от нормы). В анамнезе нет указаний на ИБС. Риск оценен по шкале RCRI как низкий. Больному предоставлен допуск на оперативное вмешательство. Во время предоперационной подготовки на операционном столе на кардиомониторе у пациента зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий, гипотонии, нарушения гемодинамики; с операции снят.

При осмотре кардиологом в ГБУЗ «КККД» определена ПТВ 22%, оценка клинической вероятности обструктивного поражения коронарных артерий по шкале RF-CL установлена как высокая. Клинических проявлений стенокардии в покое у пациента не наблюдалось. Толерантность к физической нагрузке высокая, аритмия не рецидивировала. Из анамнеза – наличие артериальной гипертензии, не курит около 5 лет, родственники по отцовской линии страдали ИБС.

Лабораторные исследования (липидограмма): общий холестерин – 6,2 ммоль/л, триглицериды – 2,6 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,0 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 0,9 ммоль/л.

Данные инструментального обследования: ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 82 уд/мин, патологических изменений не выявлено.

Данные эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка – 62%, зон нарушения локальной сократимости не визуализируется. Признаков гипертрофии левого желудочка нет. Клапанный аппарат без патологии.

Пациент направлен на МСКТ коронарных артерий с контрастированием. На первом этапе обследования установлено, что проведение МСКТ-коронароангиографии нецелесообразно ввиду выраженного кальциноза коронарных артерий (Total = 6 827,8). Заключение МСКТ: выраженный кальциноз коронарных артерий. Риск развития коронарных событий высокий. Кальциноз аортального клапана.

В ускоренном порядке пациенту выполнена диагностическая КАГ, по результатам которой показано превентивное чрескожное коронарное вмешательство. Результаты КАГ: правый тип коронарного кровотока; 98% стеноз правой коронарной артерии, 99% стеноз передней нисходящей артерии (рис. 2).

Описание клинического случая 2

Пациент *М.,* 59 лет, направлен из Кемеровского онкологического диспансера на прием к кардиологу ГБУЗ «КККД» с целью стратификации риска перед оперативным вмешательством (рак легких). Риск оценен по шкале RCRI как высокий. При осмотре кардиологом типичные ангинозные боли в пределах II функционального класса. ПТВ ИБС 32%, клиническая вероятность обструктивного поражения коронарных артерий по шкале RF-CL установлена как очень высокая. Из анамнеза – наличие артериальной гипертензии, курит более 20 лет, отец страдал ИБС.

Лабораторные исследования (липидограмма): общий холестерин – 6,0 ммоль/л, триглицериды – 1,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности –2,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 0,86 ммоль/л.

Данные инструментального обследования: ЭКГ – синусовый ритм, ЧСС – 78 уд/мин, патологических изменений не выявлено.

Данные эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка – 64%, зон нарушения локальной сократимости не визуализируется. Признаки гипертрофии левого желудочка. Клапанный аппарат без патологии.

При дуплексном сканировании сонных артерий выявлены гемодинамически значимые стенозы внутренних сонных артерий (слева 65%, справа 55%).

В день обращения пациенту выполнена диагностическая МСКТ коронарных артерий с контрастированием. Заключение МСКТ: в ПКА значимого стеноза не выявлено. Ствол левой коронарной артерии без значимых стенозов. В передней нисходящей артерии на 12,5 мм от устья визуализирована кальцинированная атеросклеротическая бляшка протяженностью до 3 мм, вызывающая стеноз просвета максимально до



Рисунок 2. Результаты селективной коронароангиографии
Figure 2. Results of selective coronary angiography

27% по площади и 14% по диаметру относительно дистального русла. Дистальнее на 7 мм визуализирована гетерогенная, преимущественно кальцинированная атеросклеротическая бляшка протяженностью до 11 мм, вызывающая стеноз до 55% по площади и 33% по диаметру относительно дистального русла. Огибающая артерия контрастируется на всем протяжении, стенозов не выявлено (рис. 3).

Пациенту была оптимизирована медикаментозная терапия. Оперативное вмешательство по поводу основного заболевания прошло без осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

В представленном нами исследовании осмотр кардиологом и проведение МСКТ коронарных артерий у больных перед онкологической операцией независимо от наличия или отсутствия кардиологических симптомов позволило выявить 15% пациентов с обструктивным поражением коронарных артерий, провести превентивную реваскуляризацию миокарда и в конечном итоге снизить число кардиальных периоперационных осложнений.

Несомненно, кардиологи, осуществляющие оценку, предшествующую несердечным хирургическим вмешательствам, обладают уникальной возможностью для всестороннего анализа и оптимизации исходного функционального состояния пациента и общего соматического статуса, что особенно актуально для онкологических пациентов. В этом контексте представляется целесообразной практика отечественных исследователей, которые в у пациентов с исходной кардиальной патологией, подлежащих хирургическому лечению ЗНО пищевода, желудка и поджелудочной железы, проводили углубленное кардиологическое обследование [14]. Мы же направляли на МСКТ всех пациентов, которые обращались к кардиологу, что привело к проведению предоперационной реваскуляризации миокарда в 4% случаев. Хотя общее количество процедур реваскуляризации миокарда в нашем исследовании было невысоким, тем не менее такое количество также может повлиять на снижение частоты периоперационных кардиальных осложнений.

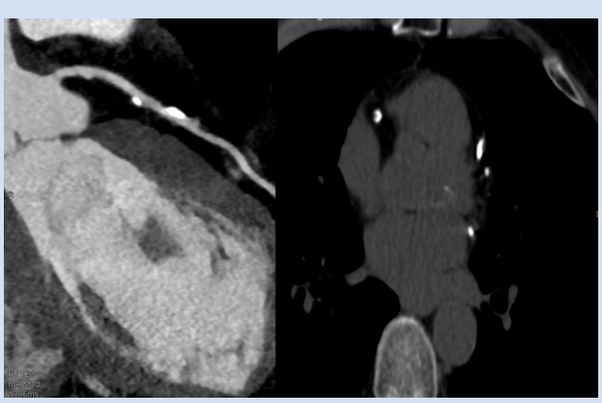


Рисунок 3. Результаты МСКТ коронарных артерий с контрастированием
Figure 3. MSCT of coronary arteries with contrast

Традиционные методы оценки периоперационного риска, основанные на клинических факторах и функциональной способности, демонстрируют ограниченную прогностическую ценность, особенно у пациентов с ЗНО, как показано в последних исследованиях [15]. В связи с этим клиницисты часто прибегают к предоперационным неинвазивным диагностическим методам. Однако эффективность и дополнительная прогностическая ценность визуализирующих тестов, таких как МСКТ-ангиография, остаются предметом дискуссий.

Международное многоцентровое исследование VISION-CTA, включавшее 955 пациентов, было направлено на оценку прогностической значимости предоперационной МСКТ в контексте несердечной хирургии для предсказания серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE). Результаты исследования подтвердили, что показатели МСКТ, отражающие степень тяжести ИБС, являются независимыми предикторами MACE [16]. Тем не менее значительное число больных, классифицированных МСКТ как имевших высокий риск, не испытывали периоперационных MACE, что указывает на потенциальную гипердиагностику риска при использовании данного метода в этой популяции. Однако в отношение пациентов с ЗНО необходимо дальнейшее уточнение и совершенствование методов оценки периоперационного риска.

В последние годы разработан инновационный неинвазивный метод оценки функционального состояния коронарных артерий, известный как фракционный резерв кровотока, получаемый с помощью коронарной компьютерной томографии (КТ-FFR). Этот метод основан на использовании данных, полученных посредством коронарной компьютерной томографической ангиографии, и содержит сложные алгоритмы вычисления для количественной оценки степени коронарных стенозов [17]. КТ-FFR демонстрирует превосходную диагностическую точность в определении сосудисто-специфической ишемии по сравнению с другими неинвазивными методами, такими как МСКТ коронарных артерий, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография [18]. В ряде исследований оценена диагностическая ценность КТ-FFR в контексте гемодинамически значимого коронарного стеноза и его прогностическая значимость при проведении несердечных хирургических вмешательств, таких как реваскуляризация нижних конечностей [19], каротидная эндартерэктомия [20], трансплантация печени [21] и почек [22]. Однако подход КТ-FFR характеризуется высокой вычислительной сложностью и требует значительных временных и финансовых затрат [23], поэтому клиническая применимость КТ-FFR в российских условиях ограничена

Заключение

Результаты данного пилотного проекта подчеркивают перспективы использования МСКТ коронарных артерий для оценки кардиологического риска у пациентов с ЗНО перед предстоящим оперативным вмешательством. Подобная диагностическая и лечебная тактика, возможно, позволит минимизировать число периоперационных кардиальных осложнений.

Конфликт интересов

А.В. Старовойтова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Щеглова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Сумин является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Е.В. Горбунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Управление рисками, ассоциированными с коморбидностью, у пациентов с болезнями системы кровообращения на основе применения инновационных лечебно-диагностических и реабилитационных медицинских технологий» (№ государственной регистрации 123033000027-3 от 30.03.2023) (руководитель – д. м. н. В.В. Кашталап).

Информация об авторах

Старовойтова Анастасия Викторовна, врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0331-7743

Щеглова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Сумин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Горбунова Елена Владимировна, доктор медицинских наук заведующая кардиологической поликлиникой государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отделения хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2327-2637

Коков Александр Николаевич, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Author Information Form

Starovoitova Anastasia V., Cardiologist, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0331-7743

Shcheglova Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Sumin Aleksey N., PhD, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Gorbunova Elena V., PhD, Head of Cardiology Polyclinic, State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Clinical Cardiological Hospital named after Academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; Leading Researcher at the Laboratory of Cardiac Arrhythmias and Electrocardiostimulation, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2327-2637

Kokov Alexander N., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Вклад авторов в статью

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

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

САН – вклад в концепцию и дизайн исследования,

Author Contribution Statement

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

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

SAN – contribution to the concept and design of the study,

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med 2015;373:2258–2269. doi: 10.1056/NEJMra1502824

2. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282

3. Jain A., Philip B., Begum M., Wang W., Ogunjimi M., Harky A. Risk Stratification for Lung Cancer Patients. Cureus. 2022t 24;14(10):e30643. doi: 10.7759/cureus.30643.

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. at al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270

5. Navi B., Reiner A., Kamel H., Iadecola C., Okin P., Elkind M., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(8): 926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047

6. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. 2016;133(11):1104-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

7. Сумин А.Н., Старовойтова А.В., Щеглова А.В., Горбунова Е.В. Роль консультации кардиолога в обследовании больных перед онкологическими операциями. Терапевтический архив. 2020; 92(1): 25-29. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000478

8. Cao D., Chandiramani R., Capodanno D., Berger J.S., Levin M.A., Hawn M.T., Angiolillo D.J., Mehran R. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. Nat Rev Cardiol. 2021;18(1):37-57. doi: 10.1038/s41569-020-0410-z

9. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. Can J Cardiol. 2017; 33(1): 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008

10. Сумин А.Н. Подготовка пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым хирургическим вмешательствам при онкопатологии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8(1): 123-133. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-123-133

11. 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 202323. Российский кардиологический журнал. 2023;28(8):5555. doi.10.15829/1560-4071-20235555

12. 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):1043-9. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043

13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

14. Чомахидзе П. Ш., Мозжухина Н. В., Полтавская М. Г., Хоробрых Т. В., Вычужанин Д. В., Седов В. П., Сыркин А. Л. Оптимальная модель обследования сердца пациентов с исходной кардиальной патологией перед плановыми вмешательствами по поводу рака пищевода, желудка и поджелудочной железы. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017;(4):18.

15. Заболотских И.Б., Трембач Н.В. Пациенты высокого периоперационного риска: два подхода к стратификации. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;(4):34–46. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-34-46

16. Sheth T., Chan M., Butler C., Chow B., Tandon V., Nagele P., Mitha A., Mrkobrada M., Szczeklik W., Faridah Y., Biccard B., Stewart L.K., Heels-Ansdell D., Devereaux P.J.; Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. BMJ. 2015;350:h1907. doi: 10.1136/bmj.h1907

17. Coenen A., Lubbers M.M., Kurata A., Kono A., Dedic A., Chelu R.G., Dijkshoorn M.L., Gijsen F.J., Ouhlous M., van Geuns R.J., Nieman K. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. Radiology. 2015;274(3):674-83. doi: 10.1148/radiol.14140992

18. Driessen R.S., Danad I., Stuijfzand W.J., Raijmakers P.G., Schumacher S.P., van Diemen P.A., Leipsic J.A., Knuuti J., Underwood S.R., van de Ven P.M., van Rossum A.C., Taylor C.A., Knaapen P. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):161-173. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.056

19. Krievins D., Zellans E., Latkovskis G., Erglis A., Zvaigzne L., Kumsars I., Rumba R., Stradins P., Jegere S., Zarins C.K. Pre-operative Diagnosis of Silent Coronary Ischaemia May Reduce Post-operative Death and Myocardial Infarction and Improve Survival of Patients Undergoing Lower Extremity Surgical Revascularisation. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;60(3):411-420. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.05.027

20. Krievins D., Zellans E., Latkovskis G., Babuskina I., Kumsars I., Jegere S., Zvaigzne L., Krievina A.K., Erglis A., Zarins C.K. Coronary revascularization of patients with silent coronary ischemia may reduce the risk of myocardial infarction and cardiovascular death after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2022;76(3):750-759. doi: 10.1016/j.jvs.2022.05.004

21. Schuessler M., Saner F., Al-Rashid F., Schlosser T. Diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve (CT-FFR) in patients before liver transplantation using CT-FFR machine learning algorithm. Eur Radiol. 2022;32(12):8761-8768. doi: 10.1007/s00330-022-08921-1

22. Dahl J.N., Nielsen M.B., Birn H., Rasmussen L.D., Ivarsen P., Svensson M., Bangalore S., Bøttcher M., Winther S. Prognostic value of computed tomography derived fractional flow reserve for predicting cardiac events and mortality in kidney transplant candidates. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2022t;16(5):442-451. doi: 10.1016/j.jcct.2022.03.003

23. Kruk M., Wardziak Ł., Demkow M., Pleban W., Pręgowski J., Dzielińska Z., Witulski M., Witkowski A., Rużyłło W., Kępka C. Workstation-Based Calculation of CTA-Based FFR for Intermediate Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(6):690-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.019

REFERENCES

1. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications in patients undergoing major noncardiac surgery. N Engl J Med 2015;373:2258–2269. doi: 10.1056/NEJMra1502824

2. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282

3. Jain A., Philip B., Begum M., Wang W., Ogunjimi M., Harky A. Risk Stratification for Lung Cancer Patients. Cureus. 2022t 24;14(10):e30643. doi: 10.7759/cureus.30643.

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. at al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270

5. Navi B., Reiner A., Kamel H., Iadecola C., Okin P., Elkind M., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. J Am Coll Cardiol. 2017; 70(8): 926-938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047

6. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. 2016;133(11):1104-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406

7. Sumin A.N., Starovojtova A.V., Scheglova A.V., Gorbunova E.V. Role of preoperative cardiology consultation in patients undergoing cancer surgery. Terapevticheskii arkhiv. 2020; 92(1): 25-29. doi: 10.26 442/00403660.2020.01.000478 (In Russian)

8. Cao D., Chandiramani R., Capodanno D., Berger J.S., Levin M.A., Hawn M.T., Angiolillo D.J., Mehran R. Non-cardiac surgery in patients with coronary artery disease: risk evaluation and periprocedural management. Nat Rev Cardiol. 2021;18(1):37-57. doi: 10.1038/s41569-020-0410-z

9. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S., Graham M., Tandon V., Styles K., Bessissow A., Sessler D.I., Bryson G., Devereaux P.J. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. Can J Cardiol. 2017; 33(1): 17-32. doi: 10.1016/j.cjca.2016.09.008

10. Sumin A.N. Preoperative management of patients with cardiovascular diseases for elective cancer surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):123-133. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-123-133 (In Russian)

11. 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.10.15829/1560-4071-20235555 (In Russan)

12. 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):1043-9. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1043

13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., Prescott E., Storey R.F., Deaton C., Cuisset T., Agewall S., Dickstein K., Edvardsen T., Escaned J., Gersh B.J., Svitil P., Gilard M., Hasdai D., Hatala R., Mahfoud F., Masip J., Muneretto C., Valgimigli M., Achenbach S., Bax J.J.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

14. Chomahidze P. Sh., Mozzhuhina N. V., Poltavskaya M. G., Horobryh T. V., Vychuzhanin D. V., Sedov V. P., Syrkin A. L. Optimal'naya model' obsledovaniya serdca pacientov s iskhodnoj kardial'noj patologiej pered planovymi vmeshatel'stvami po povodu raka pishchevoda, zheludka i podzheludochnoj zhelezy. Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya. 2017;(4):18. (In Russian)

15. Zabolotskikh I.B., Trembach N.V. High perioperativerisk patients: two approaches to stratification. Review. Annalsof Critical Care. 2019; 4:34–46 doi:10.21320/1818-474X-2019-4-34-46 (In Russian)

16. Sheth T., Chan M., Butler C., Chow B., Tandon V., Nagele P., Mitha A., Mrkobrada M., Szczeklik W., Faridah Y., Biccard B., Stewart L.K., Heels-Ansdell D., Devereaux P.J.; Coronary Computed Tomographic Angiography and Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study Investigators. Prognostic capabilities of coronary computed tomographic angiography before non-cardiac surgery: prospective cohort study. BMJ. 2015;350:h1907. doi: 10.1136/bmj.h1907

17. Coenen A., Lubbers M.M., Kurata A., Kono A., Dedic A., Chelu R.G., Dijkshoorn M.L., Gijsen F.J., Ouhlous M., van Geuns R.J., Nieman K. Fractional flow reserve computed from noninvasive CT angiography data: diagnostic performance of an on-site clinician-operated computational fluid dynamics algorithm. Radiology. 2015;274(3):674-83. doi: 10.1148/radiol.14140992

18. Driessen R.S., Danad I., Stuijfzand W.J., Raijmakers P.G., Schumacher S.P., van Diemen P.A., Leipsic J.A., Knuuti J., Underwood S.R., van de Ven P.M., van Rossum A.C., Taylor C.A., Knaapen P. Comparison of Coronary Computed Tomography Angiography, Fractional Flow Reserve, and Perfusion Imaging for Ischemia Diagnosis. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2):161-173. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.056

19. Krievins D., Zellans E., Latkovskis G., Erglis A., Zvaigzne L., Kumsars I., Rumba R., Stradins P., Jegere S., Zarins C.K. Pre-operative Diagnosis of Silent Coronary Ischaemia May Reduce Post-operative Death and Myocardial Infarction and Improve Survival of Patients Undergoing Lower Extremity Surgical Revascularisation. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2020;60(3):411-420. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.05.027

20. Krievins D., Zellans E., Latkovskis G., Babuskina I., Kumsars I., Jegere S., Zvaigzne L., Krievina A.K., Erglis A., Zarins C.K. Coronary revascularization of patients with silent coronary ischemia may reduce the risk of myocardial infarction and cardiovascular death after carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2022;76(3):750-759. doi: 10.1016/j.jvs.2022.05.004

21. Schuessler M., Saner F., Al-Rashid F., Schlosser T. Diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve (CT-FFR) in patients before liver transplantation using CT-FFR machine learning algorithm. Eur Radiol. 2022;32(12):8761-8768. doi: 10.1007/s00330-022-08921-1

22. Dahl J.N., Nielsen M.B., Birn H., Rasmussen L.D., Ivarsen P., Svensson M., Bangalore S., Bøttcher M., Winther S. Prognostic value of computed tomography derived fractional flow reserve for predicting cardiac events and mortality in kidney transplant candidates. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2022t;16(5):442-451. doi: 10.1016/j.jcct.2022.03.003

23. Kruk M., Wardziak Ł., Demkow M., Pleban W., Pręgowski J., Dzielińska Z., Witulski M., Witkowski A., Rużyłło W., Kępka C. Workstation-Based Calculation of CTA-Based FFR for Intermediate Stenosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(6):690-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.019

Для цитирования: *Старовойтова А.В., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Горбунова Е.В., Коков А.Н. Роль МСКТ коронарных артерий в оценке кардиального риска у пациентов с онкологическим заболеванием перед оперативным вмешательством. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-12-20*

To cite: *Starovoitova A.V., Shcheglova A.V., Sumin A.N., Gorbunova E.V., Kokov A.N. The role of coronary artery MSCT in assessing cardiac risk in patients with cancer before upcoming surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 12-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-12-20*

УДК 616.12
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28

ORIGINAL STUDIES

АССОЦИАЦИЯ БЕТА-АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ С ТЯЖЕСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Э.Л. Сондуев, В.О. Попова, Б.Н. Козлов, С.А. Афанасьев

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

• Бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ) является косвенным показателем активности симпатоадреналовой системы и может выступать маркером тяжести сердечной недостаточности. У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца более высокие значения бета-АРМ связаны с более низкой фракцией выброса левого желудочка. Бета-АРМ повышена у лиц, перенесших в прошлом инфаркт миокарда.

Цель	Исследовать связь бета-адренореактивности мембран эритроцитов (бета-АРМ) и уровня катехоламинов в крови с функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.
Материалы и методы	В исследование включены 116 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) отмечен у 56,9% больных. К I функциональному классу (ФК) ХСН отнесены 10,3% пациентов, к II ФК –56,0%, к III ФК – 33,6%. На основании данных эхокардиографии у 78,4% пациентов выявлена ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (≥ 50%), у 7,8% – с низкой ФВ ЛЖ (< 40%), у 13,8% – с промежуточной ФВ ЛЖ (40–49%). Уровни адреналина и норадреналина в плазме крови определены с помощью иммуноферментного анализа. Проведена оценка бета-АРМ с использованием набора «Бета-АРМ-Агат» в соответствии с протоколом производителя.
Результаты	В исследуемой выборке определена обратная зависимость бета-АРМ с ФВ ЛЖ ($r = –0,318$, $p = 0,001$), а также прямая корреляция с индексом сферичности ЛЖ ($r = 0,331$, $p = 0,001$). Обратная линейная зависимость установлена между ФВ ЛЖ и уровнем адреналина ($r = –0,287$, $p = 0,010$) и норадреналина ($r = –0,418$, $p < 0,001$). При ПИКС по сравнению с лицами без него зарегистрированы более высокие значения бета-АРМ (29,7 (19,2; 39,1) против 21,4 (14,8; 26,7) % соответственно, $p = 0,004$) и норадреналина (30,5 (24,3; 41,8) против 26,9 (19,6; 30,1) % соответственно, $p = 0,042$). Лица с разными ФК ХСН имели сопоставимые уровни катехоламинов, но различались уровнем бета-АРМ ($p = 0,029$): 22,8 (19,5; 29,2) % при I ФК, 21,4 (14,8; 28,4) % при II ФК и 30,1 (19,4; 40,1) % при III ФК. У пациентов с ХСН с разной ФВ ЛЖ наблюдалась лишь тенденция к различиям по бета-АРМ ($p = 0,053$).
Заключение	У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца выявлена ассоциация бета-АРМ и уровня норадреналина с систолической дисфункцией миокарда. Более высокие значения бета-АРМ и норадреналина коррелировали с более низкой ФВ ЛЖ и свидетельствовали о неблагоприятном течении сердечной недостаточности.

Ключевые слова Бета-адренореактивность • Катехоламины • Сердечная недостаточность • Ишемическая болезнь сердца

Поступила в редакцию: *27.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *31.11.2024;* ***принята к печати:*** *22.12.2024*

Для корреспонденции: *Эльвира Фаритовна Муслимова, muslimovef@yandex.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Elvira F. Muslimova, muslimovef@yandex.ru; address: 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

ASSOCIATION OF BETA-ADRENOREACTIVITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES WITH THE SEVERITY OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

E.F. Muslimova, T.Yu. Rebrova, E.L. Sonduev, V.O. Popova, B.N. Kozlov, S.A. Afanasyev

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

• Beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes (beta-ARM) is an indirect indicator of the activity of the sympathoadrenal system and can act as a marker of the severity of heart failure. In patients with chronic coronary artery disease, higher beta-ARM values are associated with a lower left ventricular ejection fraction. Beta-ARM is elevated in people who have suffered a prior myocardial infarction.

Aim	To assess the relationship between erythrocyte membrane beta-adrenoreactivity (beta-ARM) and the level of catecholamines in the blood with the functional state of the myocardium in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.
Methods	The study included 116 patients with chronic ischemic heart disease, of which 56.9% of patients had postinfarction cardiosclerosis (PICS). In the sample, functional class (FC) I CHF was present in 10.3% of patients, FC II in 56.0% of patients, and FC III in 33.6% of patients. Based on echocardiography data, CHF with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF ≥ 50%) was detected in 78.4% of patients, in 7.8% of patients with reduced LVEF < 40%, and in 13.8% of patients with mid-range LVEF 40–49%. The levels of adrenaline and norepinephrine in the blood plasma were determined using the ELISA kits. Beta-ARM was assessed using the Beta-ARM-Agate kit in accordance with the manufacturer's protocol.
Results	The study sample revealed an inverse relationship between beta-ARM and LVEF ($r = –0.318$, $p = 0.001$), as well as a direct correlation with the LV sphericity index ($r = 0.331$, $p = 0.001$). An inverse linear relationship was found between the LVEF and the level of adrenaline ($r = –0.287$, $p = 0.010$) and norepinephrine ($r = –0.418$, $p < 0.001$). Patients with PICS had higher values of beta-ARM (29.7% (19.2; 39.1) vs 21.4% (14.8; 26.7), $p = 0.004$) and norepinephrine (30.5% (24.3; 41.8) vs 26.9% (19.6; 30.1), $p = 0.042$) compared with patients without PICS. Groups with different CHF FCs had comparable levels of catecholamines, but differed in beta-ARM ($p = 0.029$): 22.8% (19.5; 29.2) with FC I, 21.4% (14.8; 28.4) with FC II, 30.1% (19.4; 40.1) with FC III. There was a tendency towards differences in beta-ARM between groups in LVEF ($p = 0.053$).
Conclusion	Thus, the results of the study revealed an association between beta-ARM and norepinephrine levels with systolic myocardial dysfunction. Higher values of beta-ARM and norepinephrine correlate with lower LVEF and indicate an unfavorable course of heart failure.

Keywords	Beta-adrenergic reactivity • Catecholamines • Heart failure • Ischemic heart disease

Received: *27.10.2024;* ***received in revised form:*** *31.11.2024;* ***accepted:*** *22.12.2024*

Список сокращений

бета-АР	–	бета-адренорецепторы	ФВ	–	фракция выброса
бета-АРМ	–	бета-адренореактивность мембран эритроцитов	ФК	–	функциональный класс
ЛЖ	–	левый желудочек	ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
САС	–	симпатоадреналовая система			

Введение

Формирование и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождается длительным и устойчивым повышением активности симпатоадреналовой системы (САС) [1]. Одним из ее важнейших звеньев являются бета-адренорецепторы (бета-АР), локализованные на мембранах эффекторных клеток. При взаимодействии с этими рецепторами катехоламины меняют

внутриклеточные регуляторные каскады. Бета-АР играют решающую роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Рецепторы представлены с одинаковой плотностью в тканях предсердий и желудочков [2]. В сердце здорового человека соотношение бета1-АР и бета2-АР составляет примерно 4:1 с минимальной экспрессией бета3-АР [3]. Бета1-АР напрямую регулируют ино- и хронотропную функции миокарда, тем самым определяют внутрисердечную гемодинамику и способность сердца переносить физическую нагрузку [4, 5].

Выраженность клеточного ответа на адренергический стимул – бета-адренореактивность – отражает и локальное, и генерализованное функциональное состояние САС. Адренореактивность определяется не только концентрацией катехоламинов, но и плотностью распределения адренорецепторов на мембранах клеток и степенью их сродства с катехоламинами плазмы. Под влиянием длительной или сильной стимуляции катехоламинами бета-АР происходит перераспределение бета1-АР и бета2-АР, постепенное уменьшение их плотности, десенситизация [6, 7]. Предполагается, что этот механизм направлен на поддержание резерва сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у лиц с заболеваниями сердца [8].

Одним из проявлений системных реакций организма в ответ на изменения активности САС является бета-адренореактивность мембран эритроцитов (бета-АРМ). Бета-АРМ отражает реакцию САС организма человека на высокие физические нагрузки и патологические состояния [9].

В настоящее время существует метод оценки бета-АРМ, основанный на определении степени торможения осмотического гемолиза эритроцитов в присутствии бета-адреноблокатора [9]. Данный способ оказался эффективным при диагностике гиперадренергического состояния и оценки индивидуальной чувствительности к адреноблокаторам у пациентов с резистентной артериальной гипертензией [8]. На его основе разработан метод прогнозирования риска развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца [10]. Установлено, что значения бета-АРМ выше 49,5% ассоциированы с более чем пятикратным увеличением риска прогрессирования ХСН у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [11]. Следовательно, бета-АРМ может выступить показателем не только напряженности САС, но и тяжести ХСН.

Цель работы состояла в исследовании связи бета-АРМ и уровня катехоламинов в крови с функциональным состоянием миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза.

Материалы и методы

Все процедуры, выполненные с участием пациентов, соответствовали этическим стандартам локального комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ, а также Хельсинкской декларации ВМА (пересмотра 2013 г.). От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

В исследование включены 116 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: 94 (81,0%) мужчины и 22 (19,0%) женщины. Возраст составил 64 (60; 69) года. Постинфарктный кардиосклероз выявлен у 66 (56,9%) больных. Критериями исключения были острый инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, ХСН IV функционального класса, клинически значимая сопутствующая патология (почечная, печеночная недостаточность, инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, миокардиты, онкологические и аутоиммунные заболевания), отказ пациента от проведения исследования.

Функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) определен с помощью теста 6-минутной ходьбы. Пройденное расстояние в 426–550 м соответствовало I ФК, 301–425 м – II ФК, расстояние в 151–300 м – III ФК [12]. В исследование были включены пациенты с I–III ФК ХСН.

Внутрисердечную гемодинамику оценивали по результатам эхокардиографического исследования сердца на ультразвуковой диагностической системе Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с определением размеров отделов сердца и фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона. ФВ ЛЖ во всей выборке составила 61,5 (52,5; 65,5) %. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ соответствовал показатель ≥ 50%, ХСН со сниженной ФВ ЛЖ – менее 40%, ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ – 40–49% [12].

На момент поступления в стационар лекарственную терапию в виде ингибиторов АПФ принимали 86 (74,1%) пациентов, бета-адреноблокаторов – 91 (78,5%) пациент.

При обследовании в отделении у больных забирали образцы венозной крови в вакутейнер с ЭДТА. Уровень адреналина и норадреналина оценивали в плазме крови с помощью иммуноферментного анализа. Измерения проводили на планшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, США), использовали автоматический промыватель Wellwash 4 MK2 (Thermo Scientific, США), наборы Adrenalin ELISA (RE59251) и Noradrenalin ELISA (RE59261) (IBL International, Германия).

Всем пациентам проведена оценка бета-АРМ с использованием коммерческого набора «Бета-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия) в соответствии с протоколом производителя (https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/). Метод основан на факте торможения гемолиза эритро-

цитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии бета-адреноблокатора. На каждый анализируемый образец крови готовили по две контрольные (без бета-адреноблокатора, вместо него добавляли дистиллированную воду) и две опытные (с добавлением бета-адреноблокатора) пробы. Величину бета-АРМ рассчитывали по формуле: (Ео1 + Ео2)/(Ек1 + Ек2) × 100%, где бета-АРМ – величина показателя адренореактивности; Ео1 и Ео2 – оптические плотности двух опытных проб; Ек1 и Ек2 – оптические плотности двух контрольных проб.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS, версия 13 (SPSS Inc., США). Количественные данные анализировали с помощью критерия Манна – Уитни или теста Краскела – Уоллиса. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q1; Q3). Оценивали силу линейной взаимосвязи количественных показателей с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости различий принимали $p < 0,05$.

Результаты

У всех обследованных пациентов уровень адреналина в плазме крови составил 2,21 (0,81; 3,23) нг/мл, уровень норадреналина – 28,1 (21,5; 40,8) нг/мл. Бета-АРМ составила 24,7 (16,1; 33,4) %. Между бета-АРМ и уровнем катехоламинов отсутствовала линейная корреляция. Однако выявлена линейная прямая корреляция бета-АРМ с конечным систолическим ($r = 0,257$, $p = 0,011$) и конечным диастолическим объемами ЛЖ ($r = 0,236$, $p = 0,020$) и, соответственно, обратная зависимость между бета-АРМ и ФВ ЛЖ ($r = –0,318$, $p = 0,001$). Для бета-АРМ показана прямая корреляция с индексом сферичности ЛЖ ($r = 0,331$, $p = 0,001$).

Обратная линейная зависимость установлена между уровнем адреналина ($r = –0,287$, $p = 0,010$), норадреналина ($r = –0,418$, $p < 0,001$) и ФВ ЛЖ. Кроме того, определена прямая корреляция между уровнем адреналина ($r = 0,355$, $p = 0,001$), норадреналина ($r = 0,398$, $p < 0,001$) и конечным систолическим объемом, а также между адреналином ($r = 0,278$, $p = 0,013$), норадреналином ($r = 0,310$, $p = 0,006$) и конечным диастолическим объемом.

В общей выборке отсутствовала ассоциация изучаемых показателей с терапией бета-адреноблокаторами на момент поступления в стационар ($p = 0,617$ для бета-АРМ, $p = 0,420$ для уровня адреналина, $p = 0,202$ для уровня норадреналина). Также не зарегистрировано статистически значимых различий по изучаемым показателям между пациентами, принимавшими и не принимавшими ингибиторы АПФ ($p = 0,744$ для бета-АРМ, $p = 0,725$ для адреналина, $p = 0,266$ для норадреналина).

У 12 (10,3%) пациентов диагностирована ХСН I ФК, у 65 (56,0%) – ХСН II ФК, у 39 (33,6%) – ХСН III ФК. Группы больных ХСН I, II, III ФК не различались между собой по приему ингибиторов АПФ на момент поступления в стационар: 6 (50,0%) пациентов с I ФК, 51 (78,5%) с II ФК, 29 (74,4%) с III ФК ($p = 0,118$). Принимали бета-адреноблокаторы 9 (75,0%), 51 (78,5%) и 31 (79,5%) пациент соответственно ($p = 0,946$).

В табл. 1 представлены данные уровня катехоламинов и бета-АРМ при разных ФК ХСН. У пациентов с разными ФК ХСН выявлены сопоставимые уровни адреналина и норадреналина. Однако в группах пациентов с I, II, III ФК ХСН различалась бета-АРМ ($p = 0,029$). При этом группа III ФК ХСН отличалась повышенной бета-АРМ по сравнению с группой II ФК ХСН ($p = 0,011$). В то же время различия бета-АРМ между группами I и II ФК ХСН ($p = 0,206$), а также I и III ФК ХСН ($p = 0,306$) не достигли статистической значимости.

В исследуемой выборке ХСН с сохраненной ФВ диагностирована у 91 (78,4%) пациента, ХСН с низкой ФВ – у 9 (7,8%), ХСН с промежуточной ФВ – у 16 (13,8%). Указанные группы на момент поступления в стационар значимо не различались по приему бета-адреноблокаторов: 72 (79,1%), 13 (81,3%) и 6 (66,7%) пациентов соответственно ($p = 0,658$). Ингибиторы АПФ принимали 67 (73,6%) больных ХСН с сохраненной ФВ, 12 (75,0%) пациентов с ХСН с промежуточной ФВ и 7 (77,8%) с ХСН с низкой ФВ ($p = 0,960$).

Проведено сравнение уровней катехоламинов и бета-АРМ в группах пациентов с разной ФВ ЛЖ (табл. 2). Наблюдалась тенденция различий между группами по бета-АРМ ($p = 0,053$). При попарном сравнении групп наибольшие различия установлены

Таблица 1. Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с разной тяжестью ХСН
Table 1. Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with different severity of CHF

Показатель / Parameter	I ФК ХСН / HF FC I	II ФК ХСН / HF FC II	III ФК ХСН / HF FC III	p
ФВ ЛЖ / LV EF, %	65,0 (64,0; 66,0)	63,0 (55,0; 67,0)	58,0 (43,0; 63,0)	**0,001**
Бета-АРМ / Beta-ARM, %	22,8 (19,5; 29,2)	21,4 (14,8; 28,4)	30,1 (19,4; 40,1)	**0,029**
Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL	0,8 (0,7; 3,5)	2,1 (0,8; 3,0)	2,4 (1,0; 3,4)	0,472
Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL	28,1 (21,3; 31,6)	27,7 (21,8; 37,1)	27,4 (18,4; 41,8)	0,790

Примечание: *бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; FC – functional class; HF – chronic heart failure; LV EF – left ventricular ejection fraction.*

между лицами с ХСН с сохраненной и низкой ФВ (p = 0,045). Между пациентами с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ различия не достигли статистической значимости (p = 0,075), а между больными ХСН с промежуточной и низкой ФВ различия отсутствовали (p = 0,705). У лиц с ХСН с низкой ФВ уровень норадреналина в плазме превышал значения, полученные в других группах, однако различия не достигли статистической значимости (возможно, из-за ограниченного количества пациентов с ХСН с низкой ФВ в рассматриваемой выборке).

У 77 (66,4%) пациентов диагностировано наличие диастолической дисфункции ЛЖ. Среди лиц с диастолической дисфункцией и без нее оказались сопоставимыми бета-АРМ (24,1 (15,9; 31,5) и 24,4 (16,4; 33,0) %, p = 0,638), уровень адреналина (2,4 (0,9; 3,5) и 1,5 (0,6; 2,7) нг/мл, p = 0,153), а также уровень норадреналина (28,5 (20,4; 45,0) и 27,8 (24,6; 34,0) нг/мл соответственно, p = 0,741).

У пациентов с постинфарктным кардиосклерозом выявлены более высокие значения бета-АРМ и норадреналина по сравнению с лицами без инфаркта миокарда в анамнезе (табл. 3). При этом уровень адреналина в рассматриваемых группах оказался сопоставимым.

Обсуждение

Известно, что активация САС на начальном этапе формирования ХСН оказывает положительное адаптивно-компенсаторное влияние на сердечно-сосудистую систему. Однако продолжительная гиперсимпатикотония способствует прогрессированию ХСН вследствие повышенной потребности миокарда в кислороде, прямого кардиотоксического действия избыточного количества катехоламинов, возрастающей нагрузки на миокард и уменьшения плотности бета-АР в цитоплазматической мембране клетки [13].

Процесс десенситизации бета-АР состоит из нескольких стадий. Сначала разобщаются рецептор и комплекс G-белок-аденилатциклазы без уменьшения количества рецепторов на поверхности мембраны. При продолжении действия избыточного количества катехоламинов возможно удаление бета-АР с поверхности мембраны и прекращение синтеза рецепторов [14].

Оценить степень функциональной состоятельности бета-АР при длительном или регулярном воздействии высоких концентраций катехоламинов можно по величине бета-АРМ. При этом показано, что величина бета-АРМ у 93% практически здоровых лиц находится в диапазоне от 2,0 до 20,0% и отражает повышение осморезистентности эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с бета-АР. Более высокие величины бета-АРМ указывают на меньшую степень связывания адреноблокатора с бета-АР или снижение чувствительности рецептора, т. е. десенситизацию [9].

В обследованной выборке пациентов с ХСН выявлена корреляция между повышенными показателями бета-АРМ и ухудшением сократительной функции миокарда. Кроме того, показана обратная зависимость между уровнем катехоламинов и ФВ ЛЖ, при этом уровень катехоламинов и бета-АРМ не показали линейной взаимосвязи.

Таблица 2. Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с ХСН с разной фракцией выброса левого желудочка
Table 2. Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with CHF with different left ventricular ejection fraction

Показатель / Parameter	ХСНсФВ / HFpEF	ХСНпрФВ / HFmrEF	ХСНнФВ / HFrEF	p
ФВ ЛЖ / LV EF, %	64 (59; 67)	44,5 (43,5; 47,0)	35 (27,5; 37,5)	**< 0,001**
Бета-АРМ / Beta-ARM, %	21,8 (15,7; 30,1)	31,5 (23,4; 39,1)	29,7 (20,7; 45,6)	0,053
Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL	2,2 (0,8; 3,1)	2,4 (0,7; 4,1)	1,7 (1,1; 2,3)	0,797
Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL	27,7 (20,4; 35,5)	27,7 (25,7; 42,0)	61,7 (61,0; 62,0)	0,060

Примечание: *бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХСНнФВ – ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; ХСНпрФВ – ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ; ХСНсФВ – ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.*
Note: *beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; HFmrEF – HF with mid-range LV EF; HFpEF – HF with preserved LV EF; HFrEF – HF with reduced LVEF; LV EF – left ventricular ejection fraction.*

Таблица 3. Уровень катехоламинов и бета-АРМ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и отсутствием инфаркта миокарда в анамнезе
Table 3. Levels of catecholamines and beta-ARM in patients with postinfarction cardiosclerosis and without a history of myocardial infarction

Показатель / Parameter	Нет ИМ в прошлом / No MI	ПИКС / PICS	p
ФВ ЛЖ / LV EF, %	65 (61; 67)	57 (46; 64)	**< 0,001**
Бета-АРМ / Beta-ARM, %	21,4 (14,8; 26,7)	29,7 (19,2; 39,1)	**0,004**
Адреналин, нг/мл / Adrenaline, ng/mL	2,0 (0,8; 3,4)	2,2 (0,7; 3,1)	0,984
Норадреналин, нг/мл / Noradrenaline, ng/mL	26,9 (19,6; 30,1)	30,5 (24,3; 41,8)	**0,042**

Примечание: *бета-АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов; ИМ – инфаркт миокарда; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.*
Note: *beta-ARM – beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes; LV EF – left ventricular ejection fraction; MI – myocardial infarction; PICS – postinfarction cardiosclerosis.*

Известно, что при декомпенсации ХСН наблюдаются уменьшение бета-АР в миокарде на 50–70% и одновременное снижение чувствительности бета-АР к агонистам [15]. Однако в нашем исследовании уровень катехоламинов оказался сопоставимым при разных ФК ХСН и у пациентов с разной ФВ ЛЖ. Тем не менее лица с ХСН с сохраненной ФВ показали меньшие значения бета-АРМ по сравнению с ХСН с низкой ФВ (p = 0,045), при этом при сравнении всех трех групп различия не достигли статистической значимости (p = 0,053). Кроме того, определены различия бета-АРМ между пациентами с разным ФК ХСН. Наиболее высокой бета-АРМ оказалась у пациентов с III ФК ХСН, однако статистически значимая разница установлена только при сравнении с группой II ФК ХСН (p = 0,011), а не с I ФК ХСН.

Полученные результаты согласуются с тем, что при утяжелении ХСН снижается реактивность бета-адренорецепторного аппарата в качестве адаптивно-приспособительного ответа для уменьшения чрезмерной стимуляции и нагрузки на миокард. Однако при прогрессировании патологии нарушается синтез новых бета-АР, что приводит к истощению компенсаторных реакций САС и увеличивает риск неблагоприятного течения ХСН [6, 11]. Так, в исследовании О.В. Булашовой и соавт. (2011) на определенном этапе развития ХСН прекращалось увеличение бета-АРМ в ответ на ухудшение систолической функции миокарда; у всех лиц с IV ФК ХСН наблюдалось снижение бета-АРМ [16].

Напряженность САС при ХСН зависит и от этиологии сократительной дисфункции миокарда. Так, показано, что средняя величина бета-АРМ у больных ХСН ишемического генеза в два раза выше, чем у пациентов с другими вариантами развития ХСН [16]. Снижение насосной способности сердца вследствие некроза кардиомиоцитов приводит к компенсаторной активации САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [17]. Результаты представленного нами исследования демонстрируют, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом зарегистрирован более высокий уровень норадреналина. Однако также была повышена и бета-АРМ, что указывает на адаптивное снижение реактивности бета-АР.

Ранее в небольшой группе из 57 человек, перенесших в прошлом инфаркт миокарда, мы также наблюдали повышение бета-АРМ, т. е. снижение количества или чувствительности β-АР. Однако если среди пациентов без инфаркта миокарда установлена обратная корреляция между бета-АРМ и фракцией выброса ЛЖ, то среди лиц с инфарктом миокарда такая зависимость отсутствовала [18]. Известно, что процессы ремоделирования ЛЖ, вызванные повышенной активностью нейрогуморальных систем, продолжаются и после прямого повреждающего воздействия на миокард ишемического фактора. Однако из-за истощения запасов норадреналина в нервных окончаниях и уменьшения плотности бета-АР в миокарде компенсаторная роль САС снижается [15, 17].

Заключение

У пациентов с хронической ишемической болезнью сердца выявлена ассоциация бета-АРМ и уровня норадреналина с систолической дисфункцией миокарда. Более высокие значения бета-АРМ и норадреналина коррелировали с более низкой фракцией выброса левого желудочка и свидетельствовали о неблагоприятном течении хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов

Э.Ф. Муслимова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Реброва заявляет об отсутствии конфликта интересов. Э.Л. Сондуев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.О. Попова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.Н. Козлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках ФНИ № 122020300183-4.

Информация об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7361-2161

Реброва Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

Author Information Form

Muslimova Elvira F., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, 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** 0000-0001-7361-2161

Rebrova Tatiana Yu., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, 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** 0000-0003-3667-9599

Сондуев Эрдэни Леонидович, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0835-022X

Попова Валерия Олеговна, студент 6-го курса Сибирского государственного медицинского университета, выполняет научную работу на базе лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация

Козлов Борис Николаевич, доктор медицинских наук заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0217-7737

Афанасьев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Sonduev Erdani L., Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiovascular Surgery, 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** 0000-0002-0835-022X

Popova Valeriya O., 6th-year Student, Siberian State Medical University, performed research work at the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, 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

Kozlov Boris N., PhD, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, 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** 0000-0002-0217-7737

Afanasyev Sergey A., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, 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** 0000-0001-6066-3998

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Обрезан А.Г., Куликов Н.В. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции. Российский кардиологический журнал. 2017; 9: 83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92

2. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev. 1999; 51: 651-690.

3. Myagmar B.E., Flynn J.M., Cowley P.M., Swigart P.M., Montgomery M.D., Thai K., Nair D., Gupta R., Deng D.X., Hosoda C., Melov S., Baker A.J., Simpson P.C. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: the beta-1 and alpha-1b are in all cells, the alpha-1a is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. Circ. Res. 2017; 120: 1103-1115. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310520

4. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H.-H., Pei D., Hsiung C.A., Chiang F., Chen Y.D., Pratt R., Olshen R.A., Curb D., Cox D.R., Botstein D., Risch N. A Polymorphism in the β1 Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. Am J Hum Genet. 2002; 70 (4): 935-942. doi:10.1086/339621

5. Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P. β-adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. Curr. Top. Membr. 2011; 67: 191-204. doi:10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4

6. Ungerer M., Böhm M., Elce J.S., Erdmann E., Lohse M.J. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993; 87 (2): 454-463. doi:10.1161/01.cir.87.2.454

7. Афанасьев С.А., Лишманов Ю.Б., Кондратьев Б.Ю., Чернявский А.М., Карпов Р.С. Фармакологические доказательства на-

рушения адренореактивности миокарда в условиях хронической коронарной ишемии. Физиология человека. 1997; 23 (5): 58-62.

8. Рипп Т.М., Реброва Т.Ю., Мордовин В.Ф., Афанасьев С.А., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Цымбалюк Е.В. Критерии отбора больных с резистентной артериальной гипертонией для симпатической денервация почек. Терапевтический архив. 2016; 88 (8): 14-18. doi:10.17116/terarkh201688814-18

9. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина; 2003.

10. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S., Afanasiev S.A., Popov S.V. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β-adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022; 45 (4): 452-460. doi:10.1111/pace.14479

11. Гарганеева А.А., Александренко В.А., Кужелева Е.А., Реброва Т.Ю. Бета-адренореактивность эритроцитов и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (1): 20-25. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

13. de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac β-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. Front. Pharmacol. 2018; 9: 904. doi:10.3389/fphar.2018.00904

14. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D., Martínez-Dolz L., D'Ocon P., Rueda J., Salvador A. Myocardial G protein receptor-coupled kinase expression correlates with functional parameters and clinical severity in advanced heart failure. J Card Fail. 2012; 18 (1): 53-61. doi:10.1016/j.cardfail.2011.10.008

15. Doughty R.N., MacMahon S., Sharpe N. Beta-blockers in heart failure: Promising or proved? J. Amer. Coll. Cardiology. 1994; 23 (3): 814-21. doi: 10.1016/0735-1097(94)90773-0.

16. Булашова О.В., Ослопов В.Н., Хазова Е.В., Кирилова Ю.А. Адренореактивность у больных с хронической сердечной недостаточностью. Практическая медицина. 2011; 52 (4): 72-74.

17. Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14 (1): 30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163

18. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B., Afanasiev S. Expression of the β1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β-adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infraction. Gene. 2022; 844: 146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820

REFERENCES

1. Obrezan A.G., Kulikov N.V. Neuro-humoral disbalance in chronic heart failure: classic and modern perspectives. Russian Journal of Cardiology. 2017; 9: 83-92. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-83-92 (In Russian)

2. Brodde O.E., Michel M.C. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. Pharmacol Rev. 1999; 51: 651-690.

3. Myagmar B.E., Flynn J.M., Cowley P.M., Swigart P.M., Montgomery M.D., Thai K., Nair D., Gupta R., Deng D.X., Hosoda C., Melov S., Baker A.J., Simpson P.C. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes: the beta-1 and alpha-1b are in all cells, the alpha-1a is in a subpopulation, and the beta-2 and beta-3 are mostly absent. Circ. Res. 2017; 120: 1103-1115. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.310520

4. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W.H.-H., Pei D., Hsiung C.A., Chiang F., Chen Y.D., Pratt R., Olshen R.A., Curb D., Cox D.R., Botstein D., Risch N. A Polymorphism in the β1 Adrenergic Receptor Is Associated with Resting Heart Rate. Am J Hum Genet. 2002; 70 (4): 935-942. doi:10.1086/339621

5. Zhu W., Woo A.Y., Zhang Y., Cao C.M., Xiao R.P. β-adrenergic receptor subtype signaling in the heart: from bench to the bedside. Curr. Top. Membr. 2011; 67: 191-204. doi:10.1016/B978-0-12-384921-2.00009-4

6. Ungerer M., Böhm M., Elce J.S., Erdmann E., Lohse M.J. Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptors in the failing human heart. Circulation. 1993; 87 (2): 454-463. doi:10.1161/01.cir.87.2.454

7. Afanasiev S.A., Lishmanov Ju.B., Kondratiev B.Ju., Chernjavskij A.M., Karpov R.S. Farmakologicheskie dokazatel'stva narushenija adrenoreaktivnosti miokarda v uslovijah hronicheskoj koronarnoj ishemii. Fiziologija cheloveka. 1997; 23 (5): 58-62. (In Russian)

8. Ripp T.M., Rebrova T.Y., Mordovin V.F., Afanasiev S.A., Pekarsky S.E., Semke G.V., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Tsymbalyuk E.V. Criteria for selecting patients with resistant hypertension for a renal sympathetic denervation. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 88 (8): 14-18. doi:10.17116/terarkh201688814-18 (In Russian)

9. Strjuk R.I., Dlusskaja I.G. Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaja sistema. Moscow: Medicina; 2003. (In Russian)

10. Atabekov T.A., Batalov R.E., Rebrova T.Y., Krivolapov S.N., Muslimova E.F., Khlynin M.S., Afanasiev S.A., Popov S.V. Ventricular tachycardia incidence and erythrocyte membranes β-adrenoreactivity in patients with implanted cardioverter-defibrillator. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2022; 45 (4): 452-460. doi:10.1111/pace.14479

11. Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Kuzheleva E.A., Rebrova T.Yu. Beta-adrenergic reactivity of erythrocytes and the progression of heart failure in patients after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (1): 20-25. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3407 (In Russian)

12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016; 37: 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128

13. de Lucia C., Eguchi A., Koch W.J. New Insights in Cardiac β-Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging. Front. Pharmacol. 2018; 9: 904. doi:10.3389/fphar.2018.00904

14. Agüero J., Almenar L., Montó F., Oliver E., Sánchez-Lázaro I., Vicente D., Martínez-Dolz L., D'Ocon P., Rueda J., Salvador A. Myocardial G protein receptor-coupled kinase expression correlates with functional parameters and clinical severity in advanced heart failure. J Card Fail. 2012; 18 (1): 53-61. doi:10.1016/j.cardfail.2011.10.008

15. Doughty R.N., MacMahon S., Sharpe N. Beta-blockers in heart failure: Promising or proved? J. Amer. Coll. Cardiology. 1994; 23 (3): 814-21. doi: 10.1016/0735-1097(94)90773-0.

16. Bulashova O.V., Oslopov V.N., Khazova E.V., Kirilova Y.A. Adrenoreactivity in patients with chronic heart failure. Practical medicine. 2011; 52 (4): 72-74. (In Russian)

17. Hartupee J., Mann D.L. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017; 14 (1): 30-38. doi:10.1038/nrcardio.2016.163

18. Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B., Afanasiev S. Expression of the β1-adrenergic receptor (ADRB1) gene in the myocardium and β-adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infraction. Gene. 2022; 844: 146820. doi:10.1016/j.gene.2022.146820

Для цитирования: *Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Сондуев Э.Л., Попова В.О., Козлов Б.Н., Афанасьев С.А. Ассоциация бета-адренореактивности мембран эритроцитов с тяжестью хронической сердечной недостаточности на фоне ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 21-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28*

To cite: *Muslimova E.F., Rebrova T.Yu., Sonduev E.L., Popova V.O., Kozlov B.N., Afanasyev S.A. Association of beta-adrenoreactivity of erythrocyte membranes with the severity of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 21-28. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-21-28*

УДК 61.616.1.12-089.84
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-29-37

РЕЧЬ КАК ОСНОВНАЯ КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА: ИЗУЧЕНИЕ СФОРМИРОВАННОСТИ ГРАММАТИЧЕСКОГО СТРОЯ РЕЧИ

А.А. Румянцева[1], В.А. Каменева[2], Н.В. Потапова[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», ул. Красная, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650000

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Представлены литературные данные о когнитивно-речевых особенностях детей с врожденными пороками сердца. Описаны результаты собственного исследования сформированности грамматического строя речи у подростков с врожденными пороками сердца.

Цель	Оценить сформированность грамматического строя речи у подростков, оперированных по поводу врожденных пороков сердца (ВПС).
Материалы и методы	Проведено проспективное исследование сформированности грамматического строя речи у 37 детей подросткового возраста в раннем периоде после радикального кардиохирургического лечения септальных пороков сердца.
Результаты	Грамматический строй подростков 13–16 лет с септальными ВПС после оперативного вмешательства сформирован недостаточно, при этом наибольшие трудности выявлены при изменении формы слов. Самый низкий средний балл был получен при выполнении задания подбора соответствующего предлога в предложении (средний балл 6,70) и при верификации ошибки в предложениях (средний балл 4,97). Наибольший успех выполнения отмечен для заданий повтора зачитанных предложений и завершения незаконченных предложений (средний балл 10,7 и 13,10 соответственно).
Заключение	Для получения образования, выбора профессии и социализации подростков, перенесших хирургическую коррекцию ВПС, необходимо учитывать послеоперационные результаты с оценкой не только клинико-гемодинамической картины, но и качества жизни, включая нейрокогнитивный статус.
Ключевые слова	Врожденный порок сердца • Хроническая сердечная недостаточность• Речевой статус• Нейрокогнитивный статус• Когнитивная лингвистика

Поступила в редакцию: *17.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.11.2024;* ***принята к печати:*** *08.12.2024*

SPEECH AS MAIN COGNITIVE FUNCTION IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECT: STUDYING THE FORMATION OF THE GRAMMATICAL STRUCTURE

A.A. Rumiantseva[1], V.A. Kameneva[2], N.V. Potapova[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", 6, Krasnaya St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• This review presents the latest available literature data on cognitive and speech characteristics of children with congenital heart defects (CHD), and describes the findings regarding the formation of the grammatical structure of speech in adolescent children with congenital heart defects.

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

Aim	To assess the development of the grammatical structure of speech in adolescents undergoing surgery for congenital heart defects.
Methods	The prospective study of the formation of grammatical structure of speech included 37 adolescent children in the early postoperative period after radical surgical treatment of septal heart defects at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases.
Results	The grammatical structure of speech in adolescents aged 13–16 years with septal congenital heart disease after surgical intervention is not sufficiently formed, the greatest difficulties are associated with changing the form of words. The lowest average score was obtained when performing the task of selecting the appropriate preposition in a sentence (average score – 6.70) and when verifying errors in sentences (average score – 4.97). The highest success rate occurred in the tasks consisting of repeating read sentences and completing unfinished sentences (average scores 10.7 and 13.10, respectively).
Conclusion	For adolescents after surgical correction of CHD to be able to freely chose profession and properly socialize, it is necessary to take into account postoperative results with an assessment of clinical and hemodynamic characteristics, and the quality of life, including neurocognitive status.
Keywords	Congenital heart disease• Chronic heart failure• Speech status• Neurocognitive status• Cognitive linguistics

Received: *17.10.2024;* ***received in revised form:*** *04.11.2024;* ***accepted:*** *08.12.2024*

Список сокращений

ВПС – рожденный порок сердца

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются важной проблемой педиатрии вследствие их высокой распространенности и необходимости ранней хирургической коррекции в связи со значительными нарушениями здоровья и ограничением жизнедеятельности у детей [1]. В настоящее время фокус ученых в большей степени сосредоточен на оценке отделанных результатов и изучении качества жизни детей с ВПС, включая отдаленный послеоперационный период.

Представленные в литературе данные показывают, что большинство детей с ВПС при рождении не отличаются от здоровых новорожденных, однако уже в раннем возрасте эти дети значительно отстают от своих сверстников по состоянию здоровью, физическому и нервно-психическому развитию, что значительно сказывается на качестве жизни в последующий возрастной период [2–5]. Качество жизни детей с ВПС зависит от таких факторов, как тяжелые гемодинамические нарушения, частые заболевания бронхолегочной системы, гипоксемия, хронические расстройства питания, метаболический ацидоз, эмоциональная неустойчивость, сопутствующие экстракардиальные аномалии [5–8].

Гипоксические, ишемические и метаболические нарушения приводят к функциональной дезадаптации, дезинтеграции соматического состояния, что в свою очередь вызывает полиорганную дисфункцию и негативно влияет на качество жизни детей независимо от вида врожденной патологии сердца [3, 5]. Коррекция нарушений, направленная на восстановление функции сердца, прямо и непосредственно связана с улучшением качества жизни [2, 5, 9].

В отечественной и зарубежной литературе представлено множество работ, посвященных особенностям физического и социально-психологического статуса детей с врожденными аномалиями сердца, включая послеоперационные изменения и направления реабилитационных мероприятий [1, 10]. При этом нейрокогнитивное развитие данной когорты пациентов изучено недостаточно, а немногочисленные опубликованные данные носят противоречивый характер. Однако в ряде работ, в том числе собственных исследований, показывает, что данная сфера имеет весомый вклад в качество жизни ребенка, а его своевременное изучение и восстановление – залог высокого уровня здоровья в целом [11–14].

Речь является одной из важных когнитивных функций и неотъемлемой частью социального бытия людей, она – необходимое условие развития общества [15]. Исследования отечественных психологов и психолингвистов доказали, что овладение речью не просто что-то добавляет к развитию ребенка, а перестраивает всю его психику, всю деятельность. Дошкольный и школьный возраст – это

период, когда ребенок активно усваивает все стороны и нормы родного языка [15]. В этот период происходит активное усвоение его фонетической, грамматической и лексической сторон [15].

Цель исследования – оценить сформированность грамматического строя речи у подростков, оперированных по поводу врожденных пороков сердца.

Материалы и методы

Исследование сформированности грамматического строя речи у подростков с врожденным пороком сердца было проведено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в 2022–2024 гг. Методологической основой исследования послужила диагностическая методика Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной [16]. Методика позволяет выявить степень сформированности разных сторон речи, в том числе грамматического строя. Именно грамматический строй языка делает нашу речь организованной и понятной для окружающих. Серия 3 (сформированность грамматического строя речи) методики позволяет проверить синтаксис, или возможности грамматического структурирования. В данную серию включены пять проб на повторение предложений разного словонаполнения и грамматической сложности, пять проб на составление предложений из слов в начальной форме, пять проб на верификацию предложений (исправление ошибок), пять проб на дополнение предложений пропущенными предлогами, две пробы на завершение предложения и пять проб на образование множественного числа существительных в именительном падеже.

Критерии включения: подростковый возраст (13–16 лет); врожденный порок сердца (септальный – дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки), для коррекции которого требовалось «открытое» оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения; неосложненный послеоперационный период; отсутствие сопутствующей/фоновой патологии, сопряженной с когнитивными расстройствами. Кроме того, во внимание принимались такие факторы, как уровень образования родителей (все родители имели высшее образование) и материально-бытовые условия проживания семьи (по этому параметру семьи также не различались). В *таблице* представлена структура врожденных патологий сердца.

На момент оперативного вмешательства все дети имели первую стадию хронической сердечной недостаточности и второй функциональный класс.

Столь поздняя диагностика ВПС среди данных пациентов обусловлена отсутствием профильных специалистов и возможности проведения ультразвуковой диагностики в рамках скрининга на первом году жизни на отдаленных территориях Кемеровской области. Проведение эхокардиографии было обусловлено появлением жалоб, указывающих на хроническую сердечную недостаточность к 13–16 годам ребенка. Согласно клиническим рекомендациям, показанием к закрытию данных дефектов послужили гемодинамическая значимость дефектов (выраженность сброса (Qp/Qs более 1,5), наличие ремоделирования миокарда в виде дилатации правых отделов), симптомы хронической сердечной недостаточности и высокий риск развития инфекционного эндокардита [10].

Результаты

Всем подросткам для оценки сформированности грамматического строя речи было предложено выполнение пяти проб серии 3 «Сформированность грамматического строя речи» [11].

Каждая из проб оценивается в баллах согласно критериям, максимальный балл за всю серию – 90.

Задание 1. Повторение предложений

Инструкция: *повторяй за мной как можно точнее.*

Медведь нашел глубокую яму и сделал себе берлогу.

После лета наступает осень и с каждым днем становится холоднее.

На зеленом лугу, который был за рекой, паслись лошади.

Андрей сказал, что он не пойдет сегодня в гости, так как ему надо готовиться к экзамену.

В отдаленной части леса, рядом с высокой рощей, росла ель.

Оценка грамматического структурирования проведена по следующим критериям: 3 балла –

Структура врожденных пороков сердца
Congenital heart defects in adolescents undergoing surgical treatment

ВПС / CHD	Вид дефекта / Type of defect	
ДМЖП / VSD, n = 9 (25%)	Субаортальный / Subaortic, n = 8 (88%)	Множественные ДМЖП / Multiple VSD, n = 1 (12%)
ДМПП / ASD, n = 28 (75%)	Большой центральный дефект с отсутствием краев / Large central defect with missing edges	Дефект по типу перфорированной мембраны / Perforated membrane
	n = 17 (60%)	n = 11 (40%)

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

правильное выполнение; 2 балла – неправильный порядок слов, пропуск не более двух членов предложения; 1 балл – негрубые аграмматизмы, парагграмматизмы, упрощение синтаксической схемы предложения; 0 баллов – грубые аграмматизмы, сочетание нескольких ошибок из предыдущих пунктов. Максимальная оценка – 15 баллов.

Среди опрошенных средний балл за данное задание составил 10,70. Только один ребенок (2,70%) верно справился с предложенным заданием, его ответ был оценен в максимальные 15 баллов. Еще один ребенок (2,70%) справился с заданием на 14 баллов. Четыре подростка (10,81%) в своих ответах допускали незначительные ошибки, их ответы были оценены в 13 баллов. Шесть человек (16,21%) набрали по 12 баллов. Шесть опрошенных (16,21%) за ответы получили 11 баллов. Восемь человек (21,62%) заработали по 10 баллов. Три ребенка (8,10%) набрали по 9 и 7 баллов. Самые слабые ответы, оцененные в 8, 6 и 4 балла, зафиксированы у троих опрошенных (8,10%).

Из наиболее распространенных ошибок можно выделить пропуск членов предложения (*На зеленом лугу, который был за рекой, паслись лошади – На зеленом лугу, <u>который паслись лошади</u>*); грубое упрощение синтаксической схемы предложения (*В отдаленной части леса, рядом с высокой рощей, росла ель – <u>Рядом с отдаленной рощей росла ель</u>*); добавление слов (*После лета наступает осень и с каждым днем становится холоднее – После лета наступает осень и с каждым днем становится <u>все</u> холоднее*).

В речи опрошенных отмечены аграмматизмы, связанные с неправильным употреблением видовременной формы глагола (*...сделал себе берлогу – ...<u>делал</u> себе берлогу; ...не пойдет в гости – ...<u>не придет</u> в гости*); неправильным построением сложноподчиненных предложений (*Андрей сказал, <u>то</u> что он сегодня не пойдет в гости*); нарушение согласования в роде (*На зеленом лугу, <u>которая</u> была за рекой*); неправильное употребление падежных окончаний (*За <u>зеленом</u> лугом*); неправильное использование словоизменительных префиксов (*В отдаленной части леса – В <u>удаленной</u> части леса*); использование просторечных форм (*сегодня – <u>седня</u>*).

Особую сложность вызвал повтор предложения «*В отдаленной части леса, рядом с высокой рощей, росла ель*». Ответы восьми опрошенных оценены в 0 баллов (*<u>В отдаленном лесе росла трава</u>*). Отказ от повторения данного предложения зарегистрирован в трех случаях.

Задание 2. Составление предложений из слов в начальной форме

Инструкция: *я назову слова, постарайся составить из них предложение.*

Миша, косить, трава, кролики, для

Сын, купить, шар, красный, мама

Солнце, земля, освещаться

Избушка, буря, страшный, разрушать, рыбак

Дом, дедушка, жить, в, который, стоять, река, у

Оценка грамматического строя речи проведена следующим образом: 3 балла – правильное выполнение; 2 балла – неправильный порядок слов, пропуск одного-двух членов предложения, использование помощи в виде одного вопроса; 1 балл – негрубые аграмматизмы, использование развернутой помощи (составление предложения по опорным вопросам), упрощение структуры предложения; 0 баллов – грубые аграмматизмы, сочетание нескольких ошибок из предыдущих пунктов. Максимальная оценка равна 15 баллам.

Средний балл за данное задание составил **8,67**. Только один ребенок (2,70%) верно справился с предложенным заданием, его ответ был оценен в максимальные 15 баллов. Два подростка (5,40%) предложили ответы, которые были оценены в 13 и 12 баллов. Пять человек (13,51%) за свои ответы получили 10 баллов. Ответы восьми опрошенных (21,62%) были оценены в 9 и 8 баллов. Три ребенка (8,10%) ответили на 7 баллов. Ответы пяти респондентов (13,51%) были оценены в 6 баллов. Ответы одного ребенка (2,70%) были оценены в 5 баллов и еще одного (2,70%) – в 3 балла.

Распространенными ошибками стали: аграмматизм, связанный с заменой возвратного глагола на невозвратный (*Солнце, земля, освещаться – <u>Солнце освещает землю</u>*); упрощение структуры предложения (*Дом, дедушка, жить, в, который, стоять, река, у – <u>Дедушка жил в доме перед рекой / Дедушка жил на реке</u>*); нарушение порядка слов с нарушением согласования (*<u>В доме жил дедушка, который стоял у реки</u>*); неправильный порядок слов с искажением ситуации (*<u>Кролики косили траву для Миши</u>*); искажение ситуации (*<u>Рыбак спрятался от страшной бури в домишке / Рыбак пошел рыбачить, увидел избушку, ему стало страшно</u>*). В отдельных случаях при правильном грамматическом построении предложения наблюдались лексические замены (*дедушка – <u>деда</u>, рядом с – <u>возле</u>, стоял – <u>был</u>, сын – <u>Миша</u>, избушка – <u>домик</u> и др.*). В двенадцати случаях зафиксирован отказ от выполнения задания.

Задание 3. Верификация предложений

Инструкция: *я буду читать предложения, если ты заметишь ошибку, постарайся ее исправить.*

Зима пришла, потому что река замерзла.

Мама довольна сыну.

Самолет разбился, хотя мотор был неисправен.

Все старики когда-то будут молодыми.

Подъезжая к станции, у мужчины слетела шляпа.

Оценка грамматического структурирования: 3 балла – правильное выполнение; 2 балла – исполь-

зование стимулирующей помощи при выявлении или исправлении ошибки; 1 балл – ошибка выявлена, но не исправлена либо исправлена с грамматическими ошибками или упрощением структуры предложения; 0 баллов – ошибка не выявлена. Максимальная оценка за задание – 15 баллов.

Средний балл за данное задание составил **4,97**. При выполнении данного задания не зафиксировано ни одного ответа, оцененного в максимальные 15 баллов. Получены по одному ответу (2,70%) с оценкой в 12 и 10 баллов, девять ответов (24,32%) с оценкой в 9 баллов, восемь ответов (21,62%) с оценкой в 6 баллов, один ответ (2,70%) с оценкой в 4 балла и один ответ (2,70%) с оценкой в 2 балла. Ответы семи респондентов (18,91%) были оценены в 0 баллов. Зафиксированы два случая отказа от выполнения всего задания (пять предложений) и шесть отказов от работы с отдельными предложениями. Наибольшую сложность вызвало предложение *Подъезжая к станции, у мужчины слетела шляпа.* Все респонденты (100%) отказались исправить ошибку. В данном случае шибка возникает при нарушении связи между частями двух предложений: *Когда мужчина подъезжал к станции, у него слетела шляпа и Подъезжая к станции, мужчина потерял шляпу.*

В отдельных случаях респонденты не замечали ошибку или исправляли ее, упрощая структуру предложения. Например, вместо сложноподчиненного предложения предлагалось сложносочиненное (*Зима пришла, потому что река замерзла* – *Зима пришла, и река замерзла*). В единичном случае ошибка в предложении *Все старики когда-то будут молодыми* была замечена, но исправлена следующим образом: *Старики не могут быть молодыми.*

Задание 4. Добавление предлогов в предложение

Инструкция: *попробуй вставить пропущенное слово.*

Лодка плывет ... озеру.

Чайка летит ... водой.

Молодая трава выглядывает ... снега.

... конуры сидит пес.

Большая толпа собралась ... театром.

Оценка грамматического структурирования: 3 балла – правильное выполнение; 2 балла – самокоррекция; 1 балл – коррекция после стимулирующей помощи («подумай еще»); 0 баллов – неправильное выполнение даже после помощи или отказ. Максимальный балл за все задание – 15.

Средний балл за данное задание составил **6,70**. Только один ребенок (2,70%) верно справился с предложенным заданием, его ответ был оценен в максимальные 15 баллов. Четыре подростка (10,81%) предложили ответы, которые были оценены в 12 баллов. Девять человек (24,32%) за свои ответы получили 9 баллов. Ответы тринадцати опрошенных (35,13%) были оценены в 6 баллов. Один человек (2,70%) ответил на 5 баллов. Ответы семи респондентов (18,91%) были оценены в 3 балла. Ответы двух человек (5,40%) были оценены в 0 баллов.

Наибольшую трудность респонденты испытывали при анализе предложения *Большая толпа собралась ... театром.* Ошибки были допущены в тридцати из тридцати семи случаев. Среди предложенных неправильных предлогов – *возле, у, около, в, с.* Отказ от выполнения задания зафиксирован в трех случаях.

Сложность наблюдалась с использованием предлога дательного падежа в предложении *Лодка плывет ... озеру.* В двадцати пяти из тридцати семи случаев были даны ошибочные ответы (*к, на*).

Трудности также вызвал сложный предлог *из-под* (*Молодая трава выглядывает ... снега*). Ошибки были допущены в двадцати четырех из тридцати семи случаев. Были предложены варианты *из, из-за, к, с, от, со*. Правильный предлог использовали двенадцать опрошенных. Отказ от выполнения данного задания зафиксирован в одном случае.

Задание 5. Завершение предложений

Инструкция: *закончи предложение.*

Сережа промочил ноги, потому что…

Игорь замерз, хотя...

Оценка за грамматическое структурирование: 15 баллов – оба предложения достроены правильно; 10 баллов – самостоятельное и правильное завершение одного из предложений, использование стимулирующей помощи при работе со вторым; 5 баллов – правильное завершение только одного предложения или наличие грамматических ошибок в одном или обоих предложениях; 0 баллов – неправильное завершение обоих предложений или отказ от выполнения задания. Максимальный балл за задание – 15.

Средний балл за данное задание составил **13,10**. Тридцать опрошенных (81,08%) справились с заданием на максимальный балл. Семь человек (18,91%) за задание получили по 5 баллов. Отказов от выполнения задания не зафиксировано.

Среди типичных ошибок отмечены аграмматизм (*одел кроссовки, одел шапку*); неправильное использование союзов (*Игорь замерз, хотя он был без куртки / Игорь замерз, хотя на улице холодно*).

Задание 6. Образование множественного числа существительных

Инструкция: *образуй множественное число существительного в именительном падеже: дом – дома.*

Предложенные существительные: *стул, ухо, зеркало, пальто, платье.*

Оценка грамматического структурирования: 3 балла за правильно образованную форму; 2 балла за самокоррекцию; 1 балл за коррекцию после стимулирующей помощи; 0 баллов за неверную форма слова или отказ. Максимальный балл равен 15.

Средний балл за данное задание составил **8,94**. Только один ребенок (2,70%) верно образовал множественное число предложенных существительных, его ответ был оценен в 15 баллов. Четырнадцать опрошенных (37,83%) допустили по одной ошибке, их ответы были оценены в 12 баллов. Тринадцать человек (35,13%) в своих ответах допустили по 2 ошибке, их ответы были оценены в 9 баллов. Шесть человек (16,21%) образовали по 3 неверных формы слов или отказались от выполнения задания. Три человека (8,10%) допустили по 4 ошибке при образовании формы множественного числа существительных, их ответы были оценены в 3 балла.

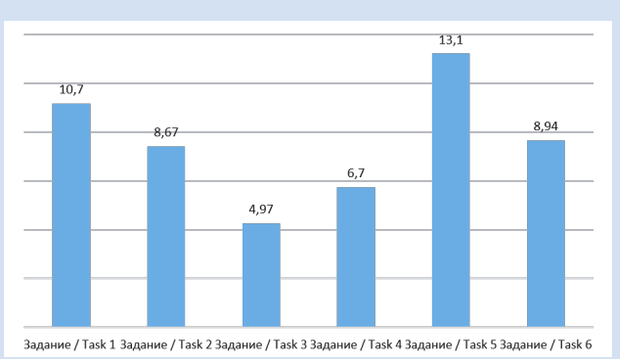
У большинства опрошенных (78,37%) сложность вызвало слово *пальто*. Предложенные варианты множественного числа – *польта, пальты, пальтишки, пальта, пальти*; также зарегистрирован отказ от выполнения задания.

Вторыми по сложности образования множественного числа оказались существительные *платье* и *ухо* (по 32,43%). Предложенные неверные формы – *платьи, платице, платье; ухи, уш, ушья*.

Третьим по сложности образования множественного числа оказалось существительное *зеркало* (27,02%). Неверные формы – *зеркала, зеркальце, зеркал, зеркалы, зеркало*; также зарегистрирован отказ от выполнения задания.

Таким образом, по результатам анализа всех заданий серии 3 по изучению сформированности грамматического строя речи средний балл составил **53,08** (из возможных 90). Обобщенные результаты представлены на *рисунке*.

Успешнее всего подростки справились с заданиями на завершение предложений (13,10 балла) и повторение предложений (10,70 балла). Менее успешно были выполнены задания на образование множественного числа существительных (8,94 балла), составление предложений из слов в начальной форме (8,67 балла). Трудности вызвали задания на добавление предлогов в предложение (6,70 балла) и верификацию предложений (4,97 балла).



Результаты выполнения заданий серии 3 (баллы)
Results of completing tasks in Series 3 (points)

Обсуждение

В немногочисленных зарубежных исследованиях доказана связь между нарушением структур и функций головного мозга на фоне гемодинамических расстройств, обусловленных ВПС, и уровнем когнитивного развития данной когорты детей, ассоциированного со снижением речевых и коммуникативных способностей на различных стадиях – от младенчества до школьного возраста [17–19].

Нейрокогнитивными нарушениями страдают до 50% пациентов, перенесших коррекцию врожденных патологий сердца [20]. В частности, языковые трудности часто выявляются в дошкольном периоде и могут привести к академическим, социальным, поведенческим и эмоциональным трудностям [20]. Так, коллеги из Канады провели исследование речи детей с использованием шкалы Векслера для дошкольников и первичной оценки интеллекта – 4-е издание (WPPSI-IV) у детей с ВПС (n = 19) в сравнении с условно здоровыми детьми этого же возраста (n = 23). Результаты показали, что по сравнению со здоровыми сверстниками дети, оперированные по поводу ВПС, имели значительно более низкие баллы согласно индексам понимания речи (VCI), приобретения словарного запаса (VAI) и общих способностей (GAI) [20].

Наличие речевых нарушений у детей, перенесших хирургическую коррекцию ВПС, демонстрирует исследование Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, которое включало использование методики диагностики нервно-психического развития, разработанной сотрудниками Российской академии медицины постдипломного образования: для детей первого года жизни – Э.Л. Фрухт, для детей второго года жизни – К.Л. Печорой, для детей третьего года жизни – Г.В. Пантюхиной [21]. Так, уровень проявления понимания речи взрослого (пассивная речь) в общении у детей из клинической группы второго года жизни до операции составил 1,54 ± 0,26, после вмешательства показатель стал статистически значимо ниже ($p < 0,05$), составив 0,82 ± 0,65. В контрольной группе данный показатель находился на уровне 2,92 ± 0,64, что было статистически значимо выше ($p < 0,05$) [21].

Уровень проявления активной речи в общении у детей из клинической группы до операции составил 1,28 ± 0,46, после вмешательства показатель стал статистически значимо ниже, составив 0,64 ± 0,40. В контрольной группе данный показатель находился на уровне 2,35 ± 0,56, что было статистически значимо выше, чем в клинической. В клинической группе активная речь была представлена

в основном предречевой вокализацией (лепет) с элементами автономной детской речи. В контрольной группе активная речь была представлена в основном автономной детской речью с вкраплениями отдельных слов [22].

В литературе есть указание на то, что для детей с более выраженными проявлениями ВПС характерны более серьезные когнитивные нарушения [23], при этом в нашем исследовании мы изучили группу подростков с септальными ВПС, которые относят к числу простых пороков ввиду умеренно выраженных гемодинамических нарушений. Однако даже на фоне порока сердца с данным типом гемодинамики когнитивные и речевые нарушения все же присутствовали.

Полученные нами данные подтверждают, что речь ребенка с врожденным пороком сердца – это сфера-мишень когнитивного статуса. Грамматический строй подростков 13–16 лет с септальными ВПС после оперативного вмешательства сформирован недостаточно. Часто подростки испытывают затруднения при изменении формы слов. Так, во многих случаях не могут образовать форму множественного числа существительного, представленного в единственном числе. Сложным оказывается и освоение предложно-падежного управления. В речи опрощенных встречаются аграмматизмы: неправильное употребление временных и залоговых форм глагола, предлогов и союзов. При построении предложений респонденты опускают или переставляют местами отдельные члены предложения, меняют схему предложения, упрощая его; часто прибегают к лексическим заменам. Возможен отказ от выполнения задания.

Успешность выполнения заданий данной серии зависит от объема вербального материала, качества слухового восприятия, способности построения и удержания смысловой программы. Это комплексные задания, которые позволяют помимо грамматических ошибок фиксировать и лексические ошибки, а также выявлять трудности смыслового программирования. Однако при начислении баллов за задания данной серии принимались во внимание только грамматические ошибки. Примененная в исследовании методика удобна для диагностики и последующего построения индивидуальной коррекционной работы, а также для отслеживания динамики речевого развития.

Заключение

Изучение отдаленных результатов кардиохирургического вмешательства является неотъемлемой частью мониторинга детей с врожденными пороками сердца. При этом крайне важно применение комплексного подхода, включающего анализ не только показателей инструментальных исследований, но и качества жизни.

Вышеуказанные литературные данные и полученные результаты собственного исследования подчеркивают значимость изучения когнитивного и речевого статуса детей с ВПС, в том числе с целью получения ребенком среднего, а затем и высшего образования. Результаты исследования также позволяют задуматься о необходимости своевременной когнитивной реабилитации для освоения ребенком программ обучения, выбора дальнейшей профессии и социализации. Поскольку в настоящее время не существует программ когнитивной реабилитации кардиологических пациентов детского возраста, данное направление может стать перспективным в рамках будущих исследований.

Конфликт интересов

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

Финансирование

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

Информация об авторах

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

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

Потапова Наталья Вадимовна, кандидат филологических наук доцент кафедры романо-германской филологии

Author Information Form

Rumyantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Kameneva Veronika A., PhD, Professor, Head of the Department of Theory and Methods of Teaching Humanities, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8146-9721

Potapova Natalia V., PhD, Associate Professor at the Department of Romano-Germanic Philology, Federal State

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7593-1713

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State University», Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7593-1713

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таирова С.Б, Мухамадиева Л.А. Расстройства поведения у детей с врожденными пороками сердца. Журнал кардиореспираторных исследований. 2022; 3(2): 19-21.

2. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть 1; Врожденные пороки сердца. // Российский вестник перинатологии и педиатрии; 2019; 64 (3); 5-10. doi:10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10

3. Ефименко О.В., Хайдарова Л.Р., Тешабоев .М., Турсунбоев С.В. Влияние артериальной гипоксии на течение врожденных пороков сердца у детей раннего возраста. Экономика и социум. 2021; 83 (4):1101-1106.

4. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врождённые пороки сердца у детей: распространённость, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017;16 (2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713

5. Ефименко О.В., Хайдарова Л.Р., Курбанов Н.К. Влияние гемодинамических расстройств на качество жизни детей с врожденными пороками сердца. Экономика и социум. 2023;107(4-2):560-565.

6. Ефименко О.В., Хайдарова Л.Р. Клинико-гемодинамическая оценка течения врожденного дефекта межжелудочковой перегородки у детей. Журнал биология и интегративная медицина– Самарканд. 2022; 139(5):60-62.

7. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей первого года жизни с ВПС. Медицинский совет. 2017;(19):198-204. doi:10.21518/2079-701X-2017-19-198-204

8. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врождённые пороки сердца у детей: распространённость, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713

9. Дубовая А.В., Усенко Н.А., Бордюгова Е.В., Тонких Н.А., Дудчак А.П. Эффективность программы физической реабилитации детей с корригированными врожденными пороками сердца. Практическая медицина. 2023;21(1):69-75. doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-1-69-75

10. Румянцева А.А., Игишева Л.Н., Каменева В.А. Лингво-когнитивные нарушения у пациентов 4–6 лет с врожденными пороками сердца до и после оперативного вмешательства. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(2):14-23. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-14-23

11. Румянцева А.А., Каменева В.А. Нарушение слухоречевой памяти у младших школьников с врожденными пороками сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):138-143. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143

12. Румянцева А.А., Игишева Л.Н., Каменева В.А., Шабалдин А.В. Когнитивно-речевые нарушения у детей с врожденными пороками сердца в возрасте 5–7 лет. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(4):52-60. doi:10.21508/1027-4065-2023-68-4-52-XX

13. Таирова С.Б., Мухторов А.А., Зиёдуллаева М.С. Нейрокогнитивные расстройства у детей с врождёнными пороками сердца (литературный обзор). Science and Education. 2023; 4(2):543-548.

14. Кондрашина О. Е. Значение речевого развития в обучении и воспитании детей дошкольного возраста. Гаудеамус.2011; 17 (1):104-109

15. Ахутина Т.В., Фотекова Т.А. Диагностика речевых нарушений школьников: практическое пособие.Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. 3-е изд., испр. и доп. М.: Юрайт, 2018. 175 с.

16. Jakab A., Meuwly E., Feldmann M., Rhein M. von Kottke R., O'Gorman Tuura R., Latal B., Knirsch W., Research Group Heart and Brain. Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease. 2019;142(5):1270-1281. doi: 10.1093/brain/awz067.

17. Ramirez A., Peyvandi S., Cox S., Gano D., Xu D., Tymofiyeva O., McQuillen P.S. Neonatal brain injury influences structural connectivity and childhood functional outcomes. PLoS One. 2022;17(1):e0262310. doi: 10.1371/journal.pone.0262310

18. Williamson B.J., Barnes-Davis M.E., Vannest J., Anixt J.S., Heydarian H.C., Kuan L., Laue C.S., Pratap J., Schapiro M., Tseng S.Y., Kadis D.S. Altered white matter connectivity in children with congenital heart disease with single ventricle physiology. Sci Rep. 2023;13(1):1318. doi: 10.1038/s41598-023-28634-9..

19. Provost S., Fourdain S., Vannasing P., Tremblay J., Roger K., Caron-Desrochers L., Hüsser A., Paquette N., Doussau A., Poirier N., Simard M.N., Gallagher A. Language brain responses and neurodevelopmental outcome in preschoolers with congenital heart disease: A fNIRS study. Neuropsychologia. 2024;196:108843. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2024.108843.

20. Шаповал И.А. Методы изучения и диагностики отклоняющегося развития: учебное пособие. М.:ТЦ Сфера, 2005. 320 с.

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

22. Cassidy A.R., White M.T., DeMaso D.R., Newburger J.W., Bellinger D.C. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. J Int Neuropsychol Soc. 2015;21(1):34-49. doi: 10.1017/S1355617714001027.

REFERENCES

1. Tairova S.B., Mukhamadiyeva L.A., Behavioral disorders in children with congenital heart defects. Journal of cardiorespiratory research. 2022; 3(2): 19-21. (in Russian)
2. Bokerija E.L. Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2019;64(3):5-10. doi:10.21508/1027-4065-2019-64-3-5-10 (In Russian)
3. Efimenko O.V., Khaydarova L.R., Teshaboev U.M., Tursunboev S.V. Effect of arterial hypoxia on the course of congenital heart defects in young children. Economics and Society. 2021; 83 (4):1101-1106. (In Russian)
4. Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Current Pediatrics. 2017;16(2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713 (In Russian)
5. Efimenko O.V., Khaydarova L.R., Teshaboev U.M., Tursunboev S.V. Influence of hemodynamic disorders on the quality of life of children with congenital heart defects. Economics and Society. 2023;107(4-2):560-565. (In Russian)
6. Efimenko O.V., Khaydarova L.R., Yarubov O.B., Kurbanov N.K. Clinical and hemodynamic assessment of the course of congenital ventricular septal defect in children. Problems of biology and medicine. 2022; 139(5):60-62. (In Russian)
7. Saperova E.V., Vachlova I.V. The complex assessment of the health status of children during the first year of life with congenital heart disease. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017;(19):198-204. doi:10.21518/2079-701X-2017-19-198-204 (In Russian)
8. Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Current Pediatrics. 2017;16(2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713 (In Russian)
9. Dubovaya A.V., Usenko N.A., Bordyugova E.V., Tonkykh N.A., Dudchak A.P. Effectiveness of physical rehabilitation program in children with repaired congenital heart diseases. Practical medicine. 2023;21(1):69-75. doi: 10.32000/2072-1757-2022-3-1-69-75 (in Russian)
10. Rumiantseva A.A., Igisheva L.N., Kameneva V.A. Linguistic and cognitive disorders in 4-6 years old patients with congenital heart defects before and after surgical correction. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(2):14-23. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-14-23 (In Russian)
11. Rumiantseva A.A., Kameneva V.A. Auditory and verbal memory disorder in young schoolchildren with congenital heart defects. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1):138-143. doi:10.17802/2306-1278-2024-13-1-138-143 (In Russian)
12. Rumiantseva A.A., Igisheva L.N., Kameneva V.A., Shabaldin A.V. Cognitive speech disorders in children with congenital heart defects aged 5–7 years. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2023;68(4):52-60. doi:10.21508/1027-4065-2023-68-4-52-XX (In Russian)
13. Tairova S.B., Mukhtorov A.A., Ziyodullaeva Neurocognitive disorders in children with congenital heart defects (literature review). Science and Education. 2023; 4(2):543-548. (In Russian)
14. Kondrashina O. E. Znachenie rechevogo razvitija v obuchenii i vospitanii detej doshkol'nogo vozrasta Gaudeamus. 2011; 17 (1):104-109 (In Russian)
15. Ahutina T.V., Fotekova T.A. Speech disorders diagnostics in scholars: practical guide. Mosc.state university named after M.V. Lomonosov. 3d edition.Moscow: Urait, 2018. (in Russian)
16. Jakab A., Meuwly E., Feldmann M., Rhein M. von Kottke R., O'Gorman Tuura R., Latal B., Knirsch W., Research Group Heart and Brain. Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease. 2019;142(5):1270-1281. doi: 10.1093/brain/awz067.
17. Ramirez A., Peyvandi S., Cox S., Gano D., Xu D., Tymofiyeva O., McQuillen P.S. Neonatal brain injury influences structural connectivity and childhood functional outcomes. PLoS One. 2022;17(1):e0262310. doi: 10.1371/journal.pone.0262310
18. Williamson B.J., Barnes-Davis M.E., Vannest J., Anixt J.S., Heydarian H.C., Kuan L., Laue C.S., Pratap J., Schapiro M., Tseng S.Y., Kadis D.S. Altered white matter connectivity in children with congenital heart disease with single ventricle physiology. Sci Rep. 2023;13(1):1318. doi: 10.1038/s41598-023-28634-9..
19. Provost S., Fourdain S., Vannasing P., Tremblay J., Roger K., Caron-Desrochers L., Hüsser A., Paquette N., Doussau A., Poirier N., Simard M.N., Gallagher A. Language brain responses and neurodevelopmental outcome in preschoolers with congenital heart disease: A fNIRS study. Neuropsychologia. 2024;196:108843. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2024.108843.
20. Shapoval I.A. Methods for studying and diagnosing deviant development: a textbook. Moscow:TTs Sfera, 2005. (in Russian)
21. Kiseleva MG. Features of mental development of infants with congenital heart disease. Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology. 2016; 5(4): 358-361. (in Russian)
22. Cassidy A.R., White M.T., DeMaso D.R., Newburger J.W., Bellinger D.C. Executive Function in Children and Adolescents with Critical Cyanotic Congenital Heart Disease. J Int Neuropsychol Soc. 2015;21(1):34-49. doi: 10.1017/S1355617714001027.

Для цитирования: *Румянцева А.А., Каменева В.А., Потапова Н.В. Речь как основная когнитивная функция у детей с врожденным пороком сердца: изучение сформированности грамматического строя речи. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 29-37. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-29-37*

To cite: *Rumiantseva A.A., Kameneva V.A., Potapova N.V. Speech as main cognitive function in children with congenital heart defect: studying the formation of the grammatical structure. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 29-37. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-29-37*

УДК 616.12-089-06:616.89-008.4]: 615.84
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-38-51

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОГНИТИВНОГО ТРЕНИНГА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМБИНАЦИИ ПРОСТОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ С КОМПЛЕКСОМ АРИФМЕТИЧЕСКИХ И ВЕРБАЛЬНЫХ ЗАДАНИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАННЕЙ ПОКД У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, И.Д. Сырова, Т.Б. Темникова, А.С. Соснина, Д.С. Куприянова, О.Л. Барбараш

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

Основные положения

• Впервые продемонстрирована эффективность когнитивной реабилитации для снижения частоты развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, вследствие оптимизации показателей нейродинамики и памяти.

Цель	Изучить эффективность применения когнитивного тренинга (КТ) с использованием простой зрительно-моторной и когнитивной задач для снижения частоты ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ), а также оценить динамику маркеров нейроваскулярной единицы.
Материалы и методы	В проспективном рандомизированном исследовании принял участие 81 пациент: группа с КТ (n = 43) и группа сравнения (без КТ) (n = 38). Всем пациентам проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные обследования, а также расширенное нейропсихологическое исследование и определение концентраций в плазме периферической крови показателей нейроваскулярной единицы.
Результаты	Установлено, что пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде КШ был проведен курс КТ с простой зрительно-моторной реакцией и комплексом арифметических и вербальных заданий, демонстрировали лучшие показатели психомоторных и исполнительных функций (меньшее время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов), а также внимания (больше обрабатывали символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона) по сравнению с пациентами, которым курс тренинга не проводился. Выполнение КТ сопровождалось снижением концентрации белка S100β в периферической крови к 11–12-м суткам после КШ и тенденцией к повышению концентрации BDNF. У пациентов группы сравнения отмечено увеличение концентрации белка S100β на 1-е сутки после КШ и сохранение повышенного уровня до 11–12-х суток.
Заключение	Когнитивная реабилитация, сочетающая простую зрительно-моторную реакцию с комплексом арифметических и вербальных заданий, в раннем послеоперационном периоде КШ способствовала снижению частоты развития послеоперационной когнитивной дисфункции и сохранению когнитивного статуса пациентов в большей степени благодаря оптимизации деятельности доменов нейродинамики и кратковременной памяти. Наблюдаемое у пациентов с КТ снижение концентрации белка S100β в периферической крови к 11–12-м суткам после КШ и тенденция роста концентрации BDNF в отличие от пациентов без КТ может свидетельствовать о реорганизации нейроваскулярной единицы.

Ключевые слова	Послеоперационная когнитивная дисфункция • Когнитивный тренинг • Когнитивные домены • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *25.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *28.11.2024;* ***принята к печати:*** *12.12.2024*

Для корреспонденции: *Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Irina V. Tarasova, taraiv@kemcardio.ru; address: 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

THE EFFECTIVENESS OF COGNITIVE TRAINING WITH THE USE OF A COMBINATION OF SIMPLE VISION-MOTOR AND A SET OF ARITHMETIC AND VERBAL TASKS IN EARLY PREVENTION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

O.A. Trubnikova, I.V. Tarasova, I.D. Syrova, T.B. Temnikova, A.S. Sosnina, D.S. Kupriyanova, O.L. Barbarash

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

Highlights

• The effectiveness of cognitive rehabilitation in reducing the incidence of early postoperative cognitive dysfunction in patients who have undergone coronary artery bypass grafting has been demonstrated for the first time by optimizing neurodynamics and memory parameters.

Aim	To study the effectiveness of cognitive training (CT) using a combination of simple visual-motor reactions with a set of arithmetic and verbal tasks to reduce the frequency of early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG), and to evaluate the dynamics of the neurovascular unit markers (NVU).
Methods	The prospective randomized study included 81 patients: group with CT (n = 43) and the comparison group without CT (n = 38). All patients underwent general clinical, laboratory and instrumental examinations as well as extended neuropsychological examination and determination of concentrations in the plasma of peripheral blood of NVU markers.
Results	Patients who underwent CT with a combination of vision-motor task and cognitive components in the early post-operative period of CABG showed better psychomotor and executive functions (faster reaction time, a smaller number of errors and missed signals), as well as attention (more processed symbols in the 4th minute of Burdon's test) compared to patients without training. The patients with CT also had a decrease in the concentration of S100β protein in peripheral blood at 11–12 days after CABG and a tendency towards higher the concentration of BDNF. The comparison group had an increase in the concentration of S100β protein at 1st day after surgery and maintained an elevated level until 11–12 days after CABG.
Conclusion	Thus, the cognitive rehabilitation as the combinations of simple visual-motor reactions with a set of arithmetic and verbal tasks in the early postoperative period of CABG contributed to a decrease in the incidence of early POCD and the maintenance of the cognitive status of patients to a greater extent due to the optimization of the activity of the neurodynamic and short-term memory domains. The decrease in the concentration of S100β protein in the peripheral blood at 11–12 days after CABG and the tendency towards higher concentration of BDNF, observed in patients with CT in comparison to patients without CT, may indicate NVU reorganization.

Keywords	POCD • Cognitive training • Cognitive domains • Coronary artery bypass grafting

Received: *25.10.2024;* ***received in revised form:*** *28.11.2024;* ***accepted:*** *12.12.2024*

Список сокращений

КТ – когнитивный тренинг
КШ – коронарное шунтирование
НВЕ – нейроваскулярная единица
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
BDNF – нейротрофический фактор мозга
NSE – (brain-derived neurotrophic factor)
S100β – нейронспецифическая енолаза (neuronspecific enolase)
кальций-связывающий белок В S-100

Введение

Хирургические вмешательства с использованием общей анестезии и искусственного кровообращения ассоциированы с высоким риском развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) [1, 2]. Определено несколько патогенетических факторов, способствующих послеоперационному ухудшению когнитивных функций, среди которых, прежде всего, развитие системного воспалительного ответа, микроэмболия, мозговую гипоперфузия и отягощенный преморбидный фон [3–5]. Разнообразие и противоречивость полученных данных о патогенезе ПОКД дают основание для проведения новых исследований в этом направлении.

В действующих российских рекомендациях о ведении пациентов при выполнении коронарного шунтирования (КШ) указана важность реабилитирующих мероприятий (2014). Однако как в российских, так и рекомендациях ESC/EACTS (2018) отсутствуют указания о проведении в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств когнитивной реабилитации. Между тем с учетом высокой частоты развития ПОКД необходимость восстановления когнитивного функционирования очевидна и все активнее проводятся исследования, направленные на разработку способов когнитивной реабилитации больных кардиохирургического профиля. Предпринятые ранее усилия по предотвращению ПОКД у пациентов, перенесших КШ, с помощью фармакологических и хирургических подходов оказались в основном малорезультативными. Вместе с тем когнитивная реабилитация является обязательным компонентом реабилитационных программ при болезни Паркинсона, шизофрении, инсультах, рассеянном склерозе [6–9].

Установлено, что такие факторы, как слабая физическая и когнитивная активность, депрессия, социальная изоляция и плохое сердечно-сосудистое здоровье, составляют около 40% риска развития деменции на протяжении всей жизни [10] и признаны важными целевыми показателями нефармакологических вмешательств, направленных на предотвращение или замедление снижения когнитивных функций [11]. В исследованиях также показано, что использование когнитивных тренингов (КТ) у здоровых пожилых людей может быть полезно с позиции сохранения когнитивного здоровья [12, 13]. В ряде систематических обзорах и метаанализах представлены преимущества комбинированных КТ (сочетание физических упражнений и когнитивных задач) у лиц с когнитивными нарушениями [14–16]. Обнаружено, что применение комбинированного подхода в когнитивной реабилитации может быть успешно у людей с умеренными и легкими нарушениями когнитивных функций [17].

Несмотря на существующую доказательную базу в отношении применения КТ у здоровых пожилых людей и при ряде нейродегенеративных заболеваний, остается открытым вопрос их эффективности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе при выполнении кардиохирургических вмешательств. При недостаточности доказательств в пользу эффективности фармакологических вмешательств можно предположить, что многозадачные КТ могут быть полезны для восстановления когнитивных функций при проведении кардиохирургических вмешательств. Остаются нерешенными вопросы выбора компонентов комбинированных тренингов при конкретных патологических состояниях и определения наиболее важных характеристик когнитивных вмешательств, таких как продолжительность и частота.

Нейрофизиологические изменения, связанные с реабилитацией, сегодня являются активно развивающейся областью исследований [16]. Изучение маркеров нейроваскулярной единицы (НВЕ), которые возможно определить в периферической крови, может быть информативным при различных патологических состояниях мозга [18–21]. Среди таких показателей – кальций-связывающий белок В S-100 (S100β). Этот белок в основном экспрессируется в астроцитах, что позволяет рассматривать его как маркер острой ишемии, связанный с тяжестью повреждения мозга [20, 23]. Так, показано, что уровни сывороточного S100β коррелируют с неврологическим дефицитом, размером инфаркта и значительным отеком мозга во время острого инсульта [18]. Другим активно исследуемым биомаркером является нейронспецифическая енолаза (neuronspecific enolase, NSE) – гликолитический фермент, который вырабатывается в цитоплазме нейронов [19]. Обнаружено, что уровень нейронспецифической енолазы повышается при остром ишемическом повреждении мозга [21].

Оценка изменений нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) также может предоставить информацию о процессе восстановления когнитивных структур. Считается, что BDNF играет ключевую роль в развитии и поддержании работы мозга [22, 23]. По сравнению с другими членами семейства нейротрофических факторов роста BDNF высоко экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе [23]. Показано, что BDNF способствует нейропластичности и облегчает синаптическую передачу, дендритную модификацию, поддерживает нейрогенез, синаптический рост и восстановление [24]. Изменения BDNF продемонстрировали связь с изменениями в мозге при фармакологических и нефармакологических вмешательствах, включая физические и когнитивные тренировки [22, 23, 25]. Это одна из причин, по которой BDNF можно считать одним из наиболее перспективных в изучении процессов когнитивного восстановления биомаркеров, особенно при использовании многозадачных КТ.

Цель настоящей работы – изучение эффективности применения КТ, сочетающего простую зрительно-моторную и когнитивную задачи, в снижении частоты ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, а также оценка динамики маркеров НВЕ – S100β, NSE и BDNF.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование проведено в НИИ КПССЗ (Кемерово) и соответствовало Правилам надлежащей клинической практики в Российской Федерации (утверждены Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н) и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (пересмотр 2013 г.). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения (№ 11/1 от 22.11.2021). Каждый пациент предоставил письменное информированное согласие на участие в исследовании. Включение пациентов осуществлено в период с декабря 2021 г. по февраль 2023 г.

Критерии включения:

1) мужской пол;

2) возраст 45–70 лет;

3) стабильная ишемическая болезнь сердца;

4) плановое КШ в условиях искусственного кровообращения;

5) наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения:

1) тяжелая сопутствующая патология (хроническая обструктивная болезнь легких, онкозаболевания);

2) заболевания и травмы головного мозга, любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения;

3) злоупотребление алкоголем и любыми психотропными препаратами;

4) деменция (MoCA ≤ 18);

5) сочетание ишемической болезни сердца и клапанных пороков сердца;

6) повторное или сочетанное КШ, гибридное вмешательство;

7) наличие тяжелых нарушений ритма и проводимости сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, а также с частыми пароксизмами;

8) депрессия (BDI-II ≥ 16 баллов);

9) отказ от участия в исследовании.

При поступлении всем пациентам выполнены общеклинические обследования в соответствии со стандартами ведения кардиологических больных, а также лабораторные и инструментальные обследования. Все пациенты при поступлении осмотрены неврологом, проведена магнитно-резонансная томография головного мозга.

Всем больным выполнено КШ с применением искусственного кровообращения в условиях нормотермии и гемодилюции на уровне 25–30%. Перфузионный индекс находился в диапазоне 2,5–2,7 л/мин/м^2, поддерживалось среднее артериальное давление на уровне 60–80 мм рт. ст. Во время операции проведен непрерывный мониторинг витальных функций, в том числе контроль кислотно-щелочного состояния и газового состава крови и оксигенации коры головного мозга (rSO2) в режиме реального времени (INVOS-3100, Somanetics, США).

Психометрическое тестирование

Оценка когнитивных функций проведена в два этапа.

Первым этапом – в предоперационном периоде, перед включением в исследование, с помощью скрининговой психометрической шкалы MoCA (Монреальская шкала когнитивной оценки), состоящей из семи субтестов:

1) образно-пространственные/исполнительные функции (5 баллов);

2) называние предметов (3 балла);

3) память (5 баллов для отсроченного воспроизведения);

4) внимание (6 баллов);

5) языковые навыки (3 балла);

6) абстрактное мышление (2 балла);

7) ориентация (6 баллов).

Добавляется один балл, если обследуемый имеет ≤ 12 лет общей продолжительности обучения. Время проведения MoCA составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов – 30; результат в 27 и более баллов считается нормальным [26].

Вторым этапом проведена оценка состояния когнитивного статуса с помощью развернутого психометрического тестирования на программно-аппаратном комплексе Status PF (свидетельство № 2001610233 Роспатента от 05.03.2001) до операции, на 2–3-и сутки КШ и перед выпиской пациента из стационара (в среднем 10–12-е сутки после КШ). Оценка психомоторных и исполнительных функций осуществлена с помощью тестов сложной зрительно-моторной реакции и уровня функциональной подвижности нервных процессов, внимания – с применением корректурной пробы Бурдона, кратковременной памяти – с помощью тестов запоминания 10 чисел, 10 слогов и 10 слов. Диагностику ПОКД выполняли на 2–3-и и 10–12-и сутки после КШ с применением критерия 20–20 согласно изменениям когнитивных показателей в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными показателями [2].

Рандомизация пациентов

Включенным в исследование на предоперационном этапе 94 пациентам на 2–3-и сутки КШ

проведено психометрическое тестирование, у двоих пациентов не была диагностирована ранняя ПОКД, в связи с чем в процесс рандомизации включены 92 пациента. Методом конвертов сформированы две группы: с курсом КТ (n = 47) и сравнения (без КТ) (n = 45).

В группе КТ уже на этапе курса у двух пациентов выявлен COVID-19, в связи с чем больные были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании, один пациент отказался от дальнейшего участия в исследовании. Помимо этого, у одного больного на 3-е сутки раннего послеоперационного периода КШ выявлено неблагоприятное кардиоваскулярное событие (повторный инфаркт миокарда), в связи с чем он также выведен из исследования. В группе без КТ один пациент выведен из исследования на 4-е сутки после КШ также вследствие осложнения (инфаркт миокарда). Дополнительно в группе без тренинга у трех пациентов выявлен COVID-19, в связи с чем они были изолированы и не смогли продолжить участие в исследовании, еще три пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании. Таким образом, в анализ результатов исследования вошли данные 81 пациента: группа с КТ – 43 человека, группа сравнения (без КТ) – 38 человек. Дооперационные клинико-анамнестические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Процедура когнитивного тренинга

Когнитивный тренинг с использованием простой зрительно-моторной реакции в сочетании с комплексом арифметических и вербальных заданий разработан сотрудниками НИИ КПССЗ и зарегистрирован в Роспатенте РФ (патент 2790936). Тренинги проводили начиная с 3–4-го дня послеоперационного периода КШ, ежедневно, в первой половине дня, в хорошо освещенном и вентилируемом помещении. Тренирующая процедура выполнена с помощью психофизиологического комплекса «Статус ПФ» (Россия) на персональном компьютере (рис. 1).

Пациент выполнял одновременно задание на зрительно-моторную реакцию и одно из несколь-

Таблица 1. Дооперационные клинико-анамнестические характеристики пациентов в зависимости от применения курса когнитивного тренинга с использованием зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов
Table 1. Preoperative clinical and anamnestic characteristics of patients depending on the use of a course of cognitive training using a combination of visual-motor reaction and cognitive components

Показатель / Variable	Пациенты с КТ / CT patients, n = 43	Пациенты без КТ / Patients without CT, n = 38	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	61,0 [58,0; 66,0]	61,0 [55,0; 64,0]	0,11
Образование / Education, n (%): среднее / middle-grade высшее / high-grade	 26 (60,5) 17 (39,5)	 28 (73,7) 10 (26,3)	0,93
Курение / Smoking, n (%)	19 (44,2)	16 (42,1)	1,0
ФК стенокардии / FC angina, n (%) 0–I II III	 7 (16,3) 27 (62,8) 9 (20,9)	 7 (18,4) 20 (52,6) 11 (29,0)	0,40
ФК по NYHA / FC NYHA, n (%) I II III	 3 (7,0) 37 (86,0) 3 (7,0)	 2 (5,0) 35 (92,0) 1 (3,0)	0,29
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me [25; 75]	64,0 [51,0; 66,0]	62,0 [50,0; 65,0]	0,53
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	41 (95,3)	36 (94,7)	0,99
Комплекс интима-медиа, мм / Intima-media complex, mm, Me [25; 75]	0,11 [0,11; 0,12]	0,12 [0,11; 0,13]	0,23
Стенозы ВСА / ICA stenoses < 50%, n (%)	22 (51,2)	17 (44,7)	0,46
Сахарный диабет II типа / Diabetes type II, n (%)	10 (23,3)	8 (21,1)	0,08
MoCA, баллы / scores, Me [25; 75]	26 [24; 27]	26 [25; 27]	1,0
BDI-II, баллы / scores, Me [25; 75]	2,5 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,93
Шкала Спилбергера – Ханина, баллы / Spielberger-Hanin's scale, scores, Me [25; 75]: личностная / trait anxiety ситуативная / state anxiety	 39,0 [32,0; 43,0] 19,0 [17,0; 28,0]	 36,0 [32,0; 43,0] 20,0 [16,0; 270]	 0,61 0,51
Шкала Euroscore, %	0,97 [0,58; 1,36]	1,15 [0,68; 1,68]	0,2

Примечание: *ВСА – внутренние сонные артерии; КТ – компьютерная томография; ФК – функциональный класс; BDI-II – шкала депрессии Бека; MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *BDI-II – Beck Depression Inventory; CABG – coronary artery bypass surgery; CT – computed tomography; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; NYHA – New York Heart Association.*

ких вербальных заданий. При выполнении задания на зрительно-моторную реакцию пациенту требовалось как можно быстрее нажать клавишу пробела на клавиатуре правой рукой в ответ на появлении на экране цветного прямоугольника. Одновременно пациенту предъявлялось одно из вербальных заданий поочередно: называние предметов на определенную букву (буквы менялись от процедуры к процедуре), обратный устный счет (последовательно отнимать от 100 любую предложенную цифру) и когнитивная задача открытого типа Дж. П. Гилфорда «Необычное использование обычного предмета» (предметы менялись от процедуры к процедуре) [27]. Длительность одной сессии КТ составляла от 5 до 20 мин и возрастала на протяжении всего курса тренинга. Всего в среднем за период госпитализации выполнено 5–7 сессий.

Маркеры нейроваскулярной единицы

Для определения концентраций в плазме показателей НВЕ проведен забор крови из локтевой вены в пробирки с активатором свертывания, далее выполнено центрифугирование при трех тысячах оборотов за 60 секунд на протяжении 15 мин. Сыворотка хранилась при температуре –70 °С. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа по ELISA на планшетном ридере («Униплан», ЗАО «ПИКОН», Россия) определяли концентрации NSE, белка S100β и BDNF. Перечень показателей НВЕ, фирмы производителей диагностических наборов для ИФА-исследований и референсные значения показателей представлены в табл. 2. Референсные значения показателей НВЕ вычислены на основе определения маркеров, перечисленных выше в популяции здоровых людей (n = 50).

Статистический анализ

Обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. for Windows (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения определена по критерию Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные показатели были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го про-

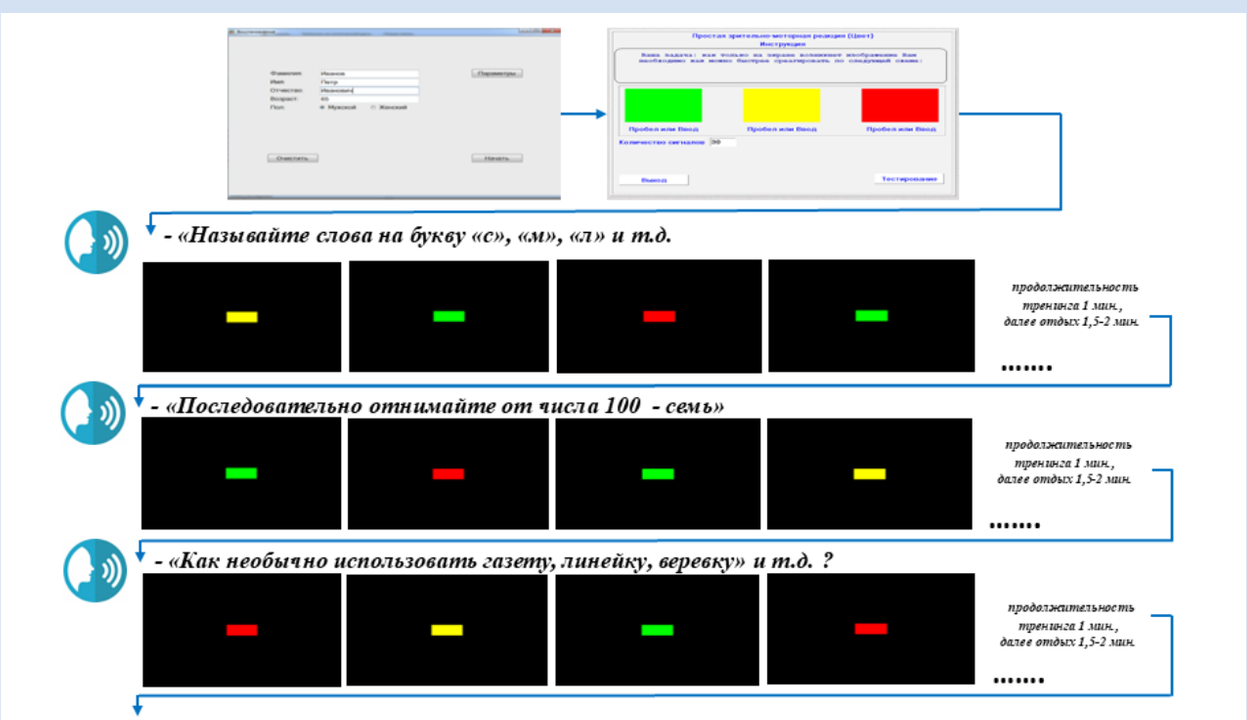


Рисунок 1. Пример интерфейса программы когнитивного тренинга
Figure 1. Example of the interface of the cognitive training program

Таблица 2. Перечень исследованных маркеров нейроваскулярной единицы
Table 2. The list of markers that were examined

Показатель / Variable	Единица измерения / Unit	ИФА-набор / ELISA set	Референсные значения / Reference ranges
NSE	мкг/л / mkg/L	FUJIREBIO Diagnostics, Inc., Швеция / Sweden	< 10,5
S100β	нг/л / ng/L	FUJIREBIO Diagnostics, Inc., Швеция / Sweden	< 90
BDNF	пг/мл / pg/mL	R&D Systems, Inc., США	6 186–42 580

Примечание: *BDNF – нейротрофический фактор мозга; NSE – нейронспецифическая енолаза; S100β – кальций-связывающий белок B S-100.*
Note: *BDNF – brain-derived neurotrophic factor; NSE – neuron specific enolase; S100β – calcium-binding protein B S-100.*

центилей (Me [Q25; Q75]), для анализа показателей использованы непараметрические критерии. Качественные показатели в двух независимых группах проанализированы при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Выявление различий между независимыми переменными проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни, между зависимыми переменными – с помощью критериев Уилкоксона и Фридмана (в случае наличия более двух замеров).

Для нормализации распределения показателей маркеров НВЕ осуществлено логарифмирование их значений, после чего для поиска различий в средних значениях показателей применен t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

Анализ изменений показателей когнитивных функций у пациентов в зависимости от проведения когнитивного тренинга с одномоментным выполнением зрительно-моторной и когнитивных задач до операции и на 2–3-е после операции не показал межгрупповых различий. На 11–12-е сутки КШ пациенты с КТ совершали меньшее количество ошибок при выполнении теста уровня функциональной подвижности нервных процессов по сравнению с пациентами без КТ (табл. 3).

Внутригрупповой анализ продемонстрировал, что на 2–3-и 11–12-е сутки после КШ в группе тренинга наблюдалось значимое ускорение реакции в тесте сложной зрительно-моторной реакции, а также в тесте уровня функциональной подвижности нервных процессов по сравнению с дооперационными значениями. У пациентов обеих групп независимо от тренинга увеличилось количество ошибок при выполнении теста уровня функциональной подвижности нервных процессов на 2–3-е сутки после КШ. Однако на 11–12-е сутки количество ошибок в данном тесте значимо выросло у лиц без КТ по сравнению с дооперационными значениями и на 2–3-е сутки после КШ, тогда как у пациентов с КТ наблюдалось их снижение (см. табл. 3).

В обеих группах не выявлено значимых внутри- и межгрупповых различий по количеству обработанных сигналов на 1-й минуте выполнения корректурной пробы Бурдона (показатель врабатываемости) как на 2–3-и, так и на 11–12-е сутки после КШ. Различия выявлены на 4-й минуте проведения данного теста (показатель истощаемости внимания). Пациенты с КТ обработали большее количество символов на 11–12-е сутки после КШ по сравнению с пациентами без КТ. Только у лиц с тренингом наблюдалось увеличение количества

Таблица 3. Динамика показателей нейродинамики у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга, сочетающего использование простой зрительно-моторной реакции и комплекса арифметических и вербальных заданий
Table 3. Dynamics of neurodynamic indicators in patients with and without cognitive training with a combination of simple visual-motor reactions with a set of arithmetic and verbal tasks

Показатель / Variable	Пациенты с КТ / Patients with CT, n = 43			Пациенты без КТ / Patients without CT, n = 38			p
	До КШ / Before CABG	2–3-и сутки после КШ / 2–3 days after CABG	11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	До КШ / Before CABG	2–3-и сутки после КШ / 2–3 days after CABG	11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	
	1	2	3	4	5	6	
Сложная зрительно-моторная реакция / Complex visual-motor reaction							
Время реакции, сек. / Reaction time, s	597 [549; 656]	546 [510; 607]	514 [482; 601]	601 [556; 671]	570 [528; 635]	568 [574; 673]	$p_{1–4} = 0,91$, $p_{2–5} = 0,23$, $p_{3–6} < 0,0001$
	$p_{1–2} = 0,65$, $p_{2–3} < 0,0001$, $p_{1–3} < 0,0001$, $p_{1–2–3} = 0,0026$			$p_{4–5} = 0,034$, $p_{4–6} = 0,01$, $p_{5-6} = 0,26$, $p_{4–5–6} = 0,04$			
Ошибки / Errors	1 [1; 1]	1,5 [0; 2]	1,5 [1; 3]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	1 [0; 2]	$p_{1–4} = 0,93$, $p_{2–5} = 0,42$, $p_{3–6} = 0,74$
	$p_{1–2} = 0,86$, $p_{1–3} = 0,038$, $p_{2–3} = 0,57$, $p_{1–2–3} = 0,89$			$p_{4–5} = 0,15$, $p_{5–6} = 0,67$, $p_{4–6} = 0,24$, $p_{4–5–6} = 0,78$			
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Level of functional mobility of nervous processes							
Время реакции, сек. / Reaction time, s	461 [435; 502]	459 [429; 515]	433 [415; 486]	493 [469; 521]	498 [468; 560]	498 [461; 524]	$p_{1–4} = 0,20$, $p_{2–5} = 0,88$, $p_{3–6} < 0,001$
	$p_{1–2} = 0,05$, $p_{1–3} = 0,034$, $p_{2–3} = 0,058$, $p_{1–2–3} = 0,26$			$p_{4–5} = 0,26$, $p_{5–6} = 0,48$, $p_{4–6} = 0,89$, $p_{4–5–6} = 0,88$			
Ошибки / Errors	24 [20,0; 29,0]	26 [21; 30]	25 [23; 27]	24 [20; 26]	25 [19; 31]	27 [20; 28]	$p_{1–4} = 0,23$, $p_{2–5} = 0,55$, $p_{3–6} = 0,04$
	$p_{1–2} = 0,27$, $p_{1–3} = 0,047$, $p_{2–3} = 0,01$, $p_{1–2–3} = 0,035$			$p_{4–5} = 0,68$, $p_{5–6} = 0,06$, $p_{4–6} = 0,044$, $p_{4–5–6} = 0,01$			
Пропущенные сигналы / Missed signals	17 [11; 23]	15,1 [15,5; 25,5]	14 [4; 8]	18 [12; 24]	15,5[13; 23]	16 [8; 20]	$p_{1–4} = 0,47$, $p_{2–5} = 0,38$, $p_{3–6} = 0,65$
	$p_{1–2} = 0,94$, $p_{1–3} = 0,68$, $p_{2–3} = 0,52$, $p_{1–2–3} = 0,68$			$p_{4–5} = 0,32$, $p_{5–6} = 0,06$, $p_{4–6} = 0,0089$, $p_{4–5–6} = 0,05$			

Примечание. *Здесь и в табл. 4: КТ – когнитивный тренинг; КШ – коронарное шунтирование.*
Note. *Here and in Table 4: CABG – coronary artery bypass surgery; CT – cognitive training.*

обработанных символов по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ значимых изменений не выявлено.

Снижение количества запомненных слов по сравнению с дооперационными значениями наблюдалось как у пациентов без КТ, так и у с КТ на 2–3-и сутки после КШ (табл. 4). На 11–12-е сутки послеоперационного периода у пациентов с КТ определено увеличение количества запомненных чисел по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ – их снижение. Также на 11–12-е сутки КШ у пациентов с КТ на уровне тенденции зарегистрирован рост количества запомненных слов по сравнению с дооперационными значениями, тогда как у пациентов без КТ – значимое снижение. Значимых межгрупповых различий на 11–12-е сутки по показателям кратковременной памяти не выявлено.

Частота развития ранней ПОКД на 11–12-е сутки после операции у пациентов с тренингом была на 6% ниже по сравнению с пациентами без КТ (68 и 74% соответственно, p = 0,5).

Анализ частоты послеоперационного когнитивного снижения по отдельным когнитивным показателям на 11–12-е сутки после операции позволил установить, что у пациентов с КТ наибольшая частота 20-процентного когнитивного снижения наблюдалась по количеству пропущенных сигналов при выполнении теста уровня функциональной подвижности нервных процессов и показателям кратковременной памяти (количество запомненных чисел, слов и слогов). У пациентов без КТ помимо вышеуказанных тестов когнитивное снижение также было выражено количеством совершенных ошибок при выполнении тестов сложной зрительно-моторной реакции и уровня функциональной подвижности нервных процессов и показателями внимания. При этом у больных, прошедших тренинг на 11–12-е сутки после КШ, частота когнитивного снижения была ниже в 4,3 раза по количеству ошибок при выполнении теста сложной зрительно-моторной реакции, в 2,1 раза по количеству ошибок при выполнении теста уровня функциональной подвижности нервных процессов и в 4 раза по количеству обработанных символов на 1-й минуте и теста Бурдона по сравнению с пациентами без КТ (табл. 5).

Таким образом, пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде КШ был проведен курс когнитивного тренинга со зрительно-моторной задачей и когнитивными компонентами, демонстрировали лучшие показатели психомоторных и исполнительных функций (меньшее время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов), а также внимания (больше обрабатывали символов на 4-й минуте корректурной пробы Бурдона) по

Таблица 4. Динамика показателей внимания и кратковременной памяти у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга, сочетающего использование простой зрительно-моторной реакции и комплекса арифметических и вербальных заданий

Table 4. Dynamics of attention and short-term memory indicators in patients with and without cognitive training with a combination of simple visual-motor reactions with a set of arithmetic and verbal tasks

Показатель / Variable	Пациенты с КТ / Patients with CT, n = 43			Пациенты без КТ / Patients without CT, n = 38			p
	До КШ / Before CABG	2–3–и сутки после КШ / 2–3 days after CABG	11–12–е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	До КШ / Before CABG	2–3–и сутки после КШ / 2–3 days after CABG	11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	
	1	2	3	4	5	6	
Корректурная проба Бурдона, количество обработанных символов / Bourdon's test, processed symbols							
На 1-й минуте / On 1-th minute	72 [55; 80]	–	76 [49; 99]	72,5 [52; 93]	–	72 [55; 99]	$p_{1–4} = 0,11$ $p_{3–6} = 0,73$
	$p_{1–3} = 0,78$			$p_{4–6} = 0,25$			
На 4-й минуте / On 4-th minute	94 [64; 117]	–	108 [81; 127]	94 [70; 124]	–	93 [71; 114]	$p_{1–4} = 0,73$ $p_{3–6} = 0,05$
	$p_{1–3} = 0,016$			$p_{4–6} = 0,81$			
Кратковременная память / Short–term memory							
Запоминание 10 чисел / Memorizing 10 numbers, n	4 [3; 6]	4 [2,5; 4,5]	5 [4; 5]	4 [3; 6]	4 [3; 5]	4 [3; 5]	$p_{1–4} = 0,83$ $p_{2–5} = 0,87$ $p_{3–6} = 0,39$
	$p_{1–2} = 0,27$, $p_{1–3} = 0,036$, $p_{2–3} = 0,75$, $p_{1–2–3} = 0,08$			$p_{4–5} = 0,06$, $p_{5–6} = 0,13$, $p_{4–6} < 0,0001$, $p_{4–5–6} = 0,15$			
Запоминание 10 слогов / Memorizing 10 syllables, n	2 [1; 2]	–	3 [1; 3]	3 [2; 4]	–	3 [2; 3]	$p_{1–4} = 0,24$ $p_{3–6} = 0,53$
	$p_{1–3} = 0,40$			$p_{4–6} = 0,23$			
Запоминание 10 слов / Memorizing 10 words, n	4 [3; 6]	2 [3; 5]	5 [4; 6]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	4 [4; 5]	$p_{1–4} = 0,89$ $p_{2–5} = 0,54$ $p_{3–6} = 0,16$
	$p_{1–2} = 0,04$, $p_{1–3} = 0,16$, $p_{2–3} = 0,94$, $p_{1–2–3} = 0,08$			$p_{4–5} = 0,012$, $p_{5–6} = 0,04$, $p_{4–6} = 0,89$, $p_{4–5–6} = 0,026$			

сравнению с пациентами, которые курс тренинга не проходили.

Далее выполнен сравнительный анализ концентраций маркеров НВЕ в периферической крови в до- и раннем послеоперационном периоде у пациентов, прошедших когнитивный тренинг со зрительно-моторной задачей и когнитивными компонентами и не проходивших его.

Анализ концентрации белка S100β в периферической крови показал повышение данного показателя на 1-е сутки послеоперационного периода КШ как в группе тренинга, так и группе сравнения ($p = 0,049$ и $p = 0,05$ соответственно). К 11–12-м суткам после КШ только у пациентов с КТ наблюдалось значимое снижение концентрации белка S100β в периферической крови по сравнению со значениями в 1-е сутки ($p = 0,027$), тогда как в группе без тренинга значения данного показателя превышали дооперационные, однако только на уровне тенденции. На протяжении всего периоперационного периода значимых межгрупповых различий в концентрациях белка S100β в периферической крови не установлено (рис. 2, *A*).

Стоит отметить, что у пациентов без КТ отмечено повышение концентрации NSE в сыворотке крови на протяжении всего раннего послеоперационного периода по сравнению с дооперационными значениями. Также в данной группе эти показатели были выше на 11–12-е сутки в сравнении с группой пациентов с КТ, однако данные изменения наблюдались только на уровне тенденции (рис. 2, *B*).

Анализ концентрации BDNF в периферической крови у пациентов в зависимости от применения курса КТ не продемонстрировал статистически значимых внутри- и межгрупповых различий в контрольных точках обследования. Однако в обеих

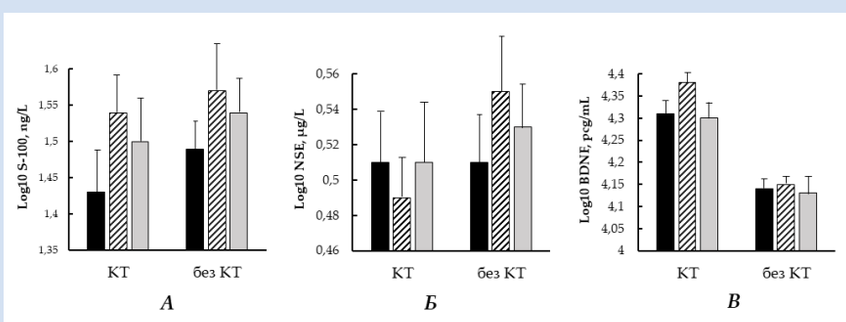


Рисунок 2. Динамика показателей нейроваскулярной единицы у пациентов с наличием и отсутствием когнитивного тренинга (КТ), включающего сочетание зрительно-моторной задачи и когнитивных компонентов: *A* – концентрация белка S100β; *B* – NSE; *C* – BDNF. Темные столбики – дооперационные показатели; заштрихованные столбики – показатели на 1-е сутки после КШ; светлые – на 11–12-е сутки после операции

Figure 2. Dynamics of neurovascular unit indicators in patients with and without cognitive training (CT) with a combination of a visual-motor task and cognitive components: *A* – S100β protein concentration; *B* – NSE; *C* – BDNF. Dark columns – preoperative parameters; shaded columns – at the 1st day after CABG; light columns – at 11–12 days after surgery

Таблица 5. Частота 20-процентного снижения показателей когнитивных функций у пациентов на 11–12-е сутки после операции в зависимости от применения когнитивного тренинга, сочетающего использование простой зрительно-моторной реакции и комплекса арифметических и вербальных заданий

Table 5. Frequency of 20% decrease of the cognitive indicators in patients at 11–12 days after surgery depending on the use of cognitive training with a combination of simple visual-motor reactions with a set of arithmetic and verbal tasks

Показатель / Variable	Пациенты с КТ / Patients with CT, n = 43	Пациенты без КТ / Patients without CT, n = 38	p
Сложная зрительно-моторная реакция / Complex visual-motor reaction			
Время реакции / Reaction time, n (%)	1 (2,4)	1 (2,6)	0,61
Ошибки / Errors, n (%)	3 (7,0)	11 (30,0)	0,0001
Уровень функциональной подвижности нервных процессов / Level of functional mobility of nervous processes			
Время реакции / Reaction time, n (%)	0	0	–
Ошибки / Errors, n (%)	8 (19,0)	15 (40,0)	0,001
Пропущенные сигналы / Missed signals, n (%)	8 (20,0)	14 (28,0)	0,24
Корректурная проба Бурдона, количество обработанных символов / Bourdon's test, processed symbols			
на 1-й минуте / On 1th minute, n (%)	3 (7)	14 (28,0)	0,0002
На 4-й минуте / On 4th minute, n (%)	8 (19,0)	8 (21,0)	0,85
Кратковременная память / Short-term memory			
Запоминание 10 чисел / Memorizing 10 numbers, n (%)	16 (38)	15 (39,4)	1,0
Запоминание 10 слогов / Memorizing 10 syllables, n (%)	14 (33,4)	13 (34,2)	1,0
Запоминание 10 слов / Memorizing 10 words, n (%)	12 (28,5)	11 (30,0)	0,87

Примечание: *КТ – когнитивный тренинг.*
Note: *CT – cognitive training.*

группах наблюдалась тенденция повышения показателя в 1-е сутки после КШ, а к 11–12-м суткам у пациентов с КТ показатели были выше по сравнению с дооперационными данными, тогда как у пациентов без КТ, наоборот, ниже (рис. 2, *C*).

Таким образом, в периоперационном периоде КШ из маркеров НВЕ статистически значимая динамика наблюдалась только для концентрации белка S100β. Наибольшие значения концентрации белка S100β как у пациентов с КТ, так и без тренинга определены в 1-е сутки после КШ с последующим значимым снижением на 11–12-е сутки до дооперационных значений только при проведении курса тренинга.

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что краткий курс КТ с использованием зрительно-моторной реакции и когнитивных компонентов у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, оказывает умеренно благоприятный эффект на когнитивные функции. Несмотря на то что частота развития ранней ПОКД в группе тренинга была ниже только на 6% по сравнению с пациентами без тренинга, отмечено значимое улучшение отдельных показателей когнитивных функций, в частности в доменах нейродинамики и внимания.

Создание благоприятной среды для восстановления когнитивного статуса пациентов в кратчайшие сроки после кардиохирургического вмешательства особенно важно для сохранения приверженности лечению и оптимизации реабилитационных мероприятий [25]. Установлено, что при выполнении конкурирующих заданий происходит более широкое в сравнении с выполнением одного задания подключение мозговых ресурсов [2, 14, 28]. Сочетание моторных и когнитивных заданий оказывает более выраженный эффект трансфера, то есть переноса благоприятного воздействия КТ на другие, нетренируемые когнитивные способности [2, 29]. Однако в некоторых случаях моторный компонент КТ в виде физического задания не рекомендован, например в первые двое суток после операции, когда у пациента отмечены ограничение двигательного режима, болевой синдром, астения, а также различного рода осложнения. С этих позиций моторный компонент, сочетающий зрительно-моторную реакцию и когнитивные задания, представляется более приемлемым, что позволяет проведение данного вида КТ у пациентов с ограничением двигательного режима.

Необходимо отметить, что в группе КТ наблюдались снижение концентрации белка S100β в периферической крови больных к 11–12-м суткам после КШ и тенденция повышения концентрации BDNF в отличие от группы без КТ. Можно предположить, что проведение КТ способствует реорганизации НВЕ, однако вопросы выраженности и стабильности этого воздействия требуют дальнейшего изучения. Хотелось бы подчеркнуть, что в настоящее время исследования, посвященные изучению механизмов активации нейропластических процессов на фоне проведения компьютеризированных когнитивных тренингов, крайне редки. Изучение данных механизмов позволит приблизиться к усовершенствованию подходов к реабилитации пациентов кардиохирургического профиля и созданию способов восстановления когнитивных функций, обладающих высоким восстановительным потенциалом.

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, указывают на целесообразность проведения когнитивных тренингов в виде двойных задач (простая зрительно-моторная реакция с комплексом арифметических и вербальных заданий) в раннем послеоперационном периоде КШ, способствующих сохранению качества жизни пациентов.

Заключение

Проведение когнитивной реабилитации, включающей сочетание простой зрительно-моторной реакции с комплексом арифметических и вербальных заданий, в раннем послеоперационном периоде КШ способствовало снижению частоты развития ранней ПОКД и сохранению когнитивного статуса пациентов, в частности вследствие оптимизации деятельности доменов нейродинамики и кратковременной памяти. Наблюдаемые у лиц с КТ снижение концентрации белка S100β в периферической крови к 11–12-м суткам после КШ и тенденция повышения концентрации BDNF, в отличие от таковых без КТ, может свидетельствовать о реорганизации НВЕ, однако этот эффект требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов

О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Д. Сырова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Темникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования «Коморбидность при сердечно-сосудистых заболеваниях» (АААА-А20-120052890003-8 от 25.05.2020).

Информация об авторах

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Тарасова Ирина Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Сырова Ирина Даниловна, кандидат медицинских наук врач-невролог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4339-8680

Темникова Татьяна Борисовна, врач-кардиолог, лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0381-5742

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Куприянова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

Author Information Form

Trubnikova Olga A., PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Tarasova Irina V., Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Syrova Irina D., PhD, Neurologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4339-8680

Temnikova Tatiana B., Cardiologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, o Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0381-5742

Sosnina Anastasia S., PhD, Cardiologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Kupriyanova Darya S., Junior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giang K.W., Jeppsson A., Karlsson M., Hansson E.C., Pivodic A., Skoog I., Lindgren M., Nielsen S.J. The risk of dementia after coronary artery bypass grafting in relation to age and sex. Alzheimers Dement. 2021;17:1042–1050. doi: 10.1002/alz.12251.

2. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of Two Multi-Tasking Approaches to Cognitive Training in Cardiac Surgery Patients. Biomedicines. 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.

3. Czok M., Pluta M.P., Putowski Z., Krzych Ł.J. Postoperative Neurocognitive Disorders in Cardiac Surgery: Investigating the Role of Intraoperative Hypotension. A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(2):786. doi: 10.3390/ijerph18020786.

4. Arefayne N.R., Berhe Y.W., van Zundert A.A. Incidence and Factors Related to Prolonged Postoperative Cognitive Decline (POCD) in Elderly Patients Following Surgery and Anaesthesia: A Systematic Review. J Multidiscip Healthc. 2023; 16:3405-3413. doi: 10.2147/JMDH.S431168.

5. Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D.S., Maleva O., Syrova I., Kukhareva I., Sosnina A., Tarasov R., Barbarash O. Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization. Front Hum Neurosci. 2023;17:996359. doi: 10.3389/fnhum.2023.996359.

6. Usman J.S., Wong T.W., Ng S.S.M. Effects of transcranial direct current stimulation combined with concurrent dual-task walking on mobility, gait, and cognitive outcomes: A systematic review. Brain Res. 2024; 1846:149255. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149255.

7. Lal S., Gleeson J.F., D'Alfonso S., Lepage M., Joober R., Lee H., Abdel-Baki A., Lecomte T., Alvarez-Jimenez M. Digital mental health intervention for schizophrenia spectrum and psychotic disorders: Protocol for a pragmatic feasibility study of Horyzons-Canada. Digit Health. 2024 Oct 3;10:20552076241282231. doi: 10.1177/20552076241282231.

8. Salvalaggio S., Gambazza S., Ando' M., Parrotta I., Burgio F., Danesin L., Busan P., Zago S., Mantini D., D'Imperio D., Zorzi M., Filippini N., Turolla A. Modeling Upper Limb Rehabilitation-Induced Recovery after Stroke: The Role of Attention as a Clinical Confounder. Phys Ther. 2024 Oct 10:pzae148. doi: 10.1093/ptj/pzae148.

9. Kamari M., Siqueira V., Bakare J., Sebastião E. Virtual Reality Technology for Physical and Cognitive Function Rehabilitation in People With Multiple Sclerosis. Rehabil Res Pract. 2024 Sep 24;2024:2020263. doi: 10.1155/2024/2020263.

10. Hoe J., Profyri E., Kemp C., Manela M., Webster L., Anthony J., Costafreda S., Arrojo F., Souris H., Livingston G. Risk assessment for people living with dementia: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2024 Apr;36(4):263-288. doi: 10.1017/S1041610223004398.

11. Gavelin H.M., Dong C., Minkov R., Bahar-Fuchs A., Ellis K.A., Lautenschlager N.T., Mellow M.L., Wade A.T., Smith A.E., Finke C., Krohn S., Lampit A. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Ageing Res Rev. 2021;66:101232. doi: 10.1016/j.arr.2020.101232.

12. Rieker J.A., Reales J.M., Muiños M., Ballesteros S. The Effects of Combined Cognitive-Physical Interventions on Cognitive Functioning in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis. Front Hum Neurosci. 2022;16:838968. doi: 10.3389/fnhum.2022.838968.

13. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов. Успехи физиологических наук. 2015; 46(2): 3-16.

14. Gheysen F., Poppe L., DeSmet A., Swinnen S., Cardon G., De Bourdeaudhuij I., Chastin S., Fias W. Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):63. doi: 10.1186/s12966-018-0697-x.

15. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., Smits T., Olde Rikkert M.G.M., Kessels R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017;40:75-83. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.003.

16. Tarasova I., Kukhareva I., Kupriyanova D., Temnikova T., Gorbatovskaya E., Trubnikova O. Electrical Activity Changes and Neurovascular Unit Markers in the Brains of Patients after Cardiac Surgery: Effects of Multi-Task Cognitive Training. Biomedicines. 2024;12(4):756. doi: 10.3390/biomedicines12040756.

17. Разумникова О.М., Трубникова О.А. Технологии виртуальной реальности для восстановления когнитивных функций и качества жизни: применение для кардиологических пациентов с ишемией мозга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4):133-148. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-133-148

18. Onatsu J., Vanninen R., JÄkÄlÄ P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., HÖglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. In Vivo. 2020;34(5):2577-2586. doi: 10.21873/invivo.12075.

19. Polyakova M., Mueller K., Arelin K., Lampe L., Rodriguez F.S., Luck T., Kratzsch J., Hoffmann K.T., Riedel-Heller S., Villringer A., Schoenknecht P., Schroeter M.L. Increased Serum NSE and S100B Indicate Neuronal and Glial Alterations in Subjects Under 71 Years With Mild Neurocognitive Disorder/Mild Cognitive Impairment. Front Cell Neurosci. 2022;16:788150. doi: 10.3389/fncel.2022.788150.

20. Yilmazer-Hanke D., Ouali Alami N., Fang L., Klotz S., Kovacs G.G., Pankratz H., Weis J., Katona I., Scheuerle A., Streit W.J., Del Tredici K. Differential Glial Chitotriosidase

1 and Chitinase 3-like Protein 1 Expression in the Human Primary Visual Cortex and Cerebellum after Global Hypoxia-Ischemia. Neuroscience. 2022;506:91-113. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.10.018.

21. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., Deng B. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. BMC Geriatr. 2023;23(1):294. doi: 10.1186/s12877-023-03986-z.

22. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S., Ledreux A., Håkansson K., Granholm A.C., Mohammed A.H., Daffner K.R. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12337. doi: 10.1002/trc2.12337.

23. Leger C., Quirié A., Méloux A., Fontanier E., Chaney R., Basset C., Lemaire S., Garnier P., Prigent-Tessier A. Impact of Exercise Intensity on Cerebral BDNF Levels: Role of FNDC5/Irisin. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1213. doi: 10.3390/ijms25021213.

24. Shafiee A., Beiky M., Mohammadi I., Rajai S., Jafarabady K., Moradi S., Beikmohamadi M., Teixeira A.L. Effect of smoking on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2024;349:525-533. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.082.

25. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G., Kupriyanova D.S., Argunova Y.A., Pomeshkina S.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Front Aging Neurosci. 2021;13:699259. doi: 10.3389/fnagi.2021.699259.

26. Thomann A.E., Berres M., Goettel N., Steiner L.A., Monsch A.U. Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment. Alzheimers Res Ther. 2020; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13195-020-00603-8.

27. Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kupriyanova D.S., Sosnina A.S., Temnikova T.B., Barbarash O.L. A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study. Journal of Xiangya Medicine. 2023;8:2. doi: 10.21037/jxym-22-37.

28. Tseng C.F., Lee S.H., Hsieh T.C., Lee R.P. Smart restored by learning exercise alleviates the deterioration of cognitive function in older adults with dementia-a quasi-experimental research. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(7):1270. doi: 10.3390/ijerph16071270

29. Heinzel S., Rimpel J., Stelzel C., Rapp M.A. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. Front Hum Neurosci. 2017;11:85. doi: 10.3389/fnhum.2017.00085

REFERENCES

1. Giang K.W., Jeppsson A., Karlsson M., Hansson E.C., Pivodic A., Skoog I., Lindgren M., Nielsen S.J. The risk of dementia after coronary artery bypass grafting in relation to age and sex. Alzheimers Dement. 2021;17:1042–1050. doi: 10.1002/alz.12251.

2. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of Two Multi-Tasking Approaches to Cognitive Training in Cardiac Surgery Patients. Biomedicines. 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.

3. Czok M., Pluta M.P., Putowski Z., Krzych Ł.J. Postoperative Neurocognitive Disorders in Cardiac Surgery: Investigating the Role of Intraoperative Hypotension. A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(2):786. doi: 10.3390/ijerph18020786.

4. Arefayne N.R., Berhe Y.W., van Zundert A.A. Incidence and Factors Related to Prolonged Postoperative Cognitive Decline (POCD) in Elderly Patients Following Surgery and Anaesthesia: A Systematic Review. J Multidiscip Healthc. 2023; 16:3405-3413. doi: 10.2147/JMDH.S431168.

5. Tarasova I., Trubnikova O., Kupriyanova D.S., Maleva O., Syrova I., Kukhareva I., Sosnina A., Tarasov R., Barbarash O. Cognitive functions and patterns of brain activity in patients after simultaneous coronary and carotid artery revascularization. Front Hum Neurosci. 2023;17:996359. doi: 10.3389/fnhum.2023.996359.

6. Usman J.S., Wong T.W., Ng S.S.M. Effects of transcranial direct current stimulation combined with concurrent dual-task walking on mobility, gait, and cognitive outcomes: A systematic review. Brain Res. 2024; 1846:149255. doi: 10.1016/j.brainres.2024.149255.

7. Lal S., Gleeson J.F., D'Alfonso S., Lepage M., Joober R., Lee H., Abdel-Baki A., Lecomte T., Alvarez-Jimenez M. Digital mental health intervention for schizophrenia spectrum and psychotic disorders: Protocol for a pragmatic feasibility study of Horyzons-Canada. Digit Health. 2024 Oct 3;10:20552076241282231. doi: 10.1177/20552076241282231.

8. Salvalaggio S., Gambazza S., Ando' M., Parrotta I., Burgio F., Danesin L., Busan P., Zago S., Mantini D., D'Imperio D., Zorzi M., Filippini N., Turolla A. Modeling Upper Limb Rehabilitation-Induced Recovery after Stroke: The Role of Attention as a Clinical Confounder. Phys Ther. 2024 Oct 10:pzae148. doi: 10.1093/ptj/pzae148.

9. Kamari M., Siqueira V., Bakare J., Sebastião E. Virtual Reality Technology for Physical and Cognitive Function Rehabilitation in People With Multiple Sclerosis. Rehabil Res Pract. 2024 Sep 24;2024:2020263. doi: 10.1155/2024/2020263.

10. Hoe J., Profyri E., Kemp C., Manela M., Webster L., Anthony J., Costafreda S., Arrojo F., Souris H., Livingston G. Risk assessment for people living with dementia: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2024 Apr;36(4):263-288. doi: 10.1017/S1041610223004398.

11. Gavelin H.M., Dong C., Minkov R., Bahar-Fuchs A., Ellis K.A., Lautenschlager N.T., Mellow M.L., Wade A.T., Smith A.E., Finke C., Krohn S., Lampit A. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Ageing Res Rev. 2021;66:101232. doi: 10.1016/j.arr.2020.101232.

12. Rieker J.A., Reales J.M., Muiños M., Ballesteros S. The Effects of Combined Cognitive-Physical Interventions on Cognitive Functioning in Healthy Older Adults: A Systematic Review and Multilevel Meta-Analysis. Front Hum Neurosci. 2022;16:838968. doi: 10.3389/fnhum.2022.838968.

13. Razumnikova O.M. Effects of aging brain and activation methods of its compensatory resources. Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk. 2015; 46(2): 3-16. (In Russian)

14. Gheysen F., Poppe L., DeSmet A., Swinnen S., Cardon G., De Bourdeaudhuij I., Chastin S., Fias W. Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A systematic review and meta-analysis. Int J Behav Nutr Phys Act. 2018;15(1):63. doi: 10.1186/s12966-018-0697-x.

15. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., Smits T., Olde Rikkert M.G.M., Kessels R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. Ageing Res Rev. 2017;40:75-83. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.003.

16. Tarasova I., Kukhareva I., Kupriyanova D., Temnikova

T., Gorbatovskaya E., Trubnikova O. Electrical Activity Changes and Neurovascular Unit Markers in the Brains of Patients after Cardiac Surgery: Effects of Multi-Task Cognitive Training. Biomedicines. 2024;12(4):756. doi: 10.3390/biomedicines12040756.

17. Razumnikova O.M., Trubnikova O.A. Use of virtual reality technologies to restore cognitive functions and quality of life: an application for cardiac patients with brain ischemia. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4):133-148. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-133-148 (In Russian)

18. Onatsu J., Vanninen R., JÄkÄlÄ P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., HÖglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. In Vivo. 2020;34(5):2577-2586. doi: 10.21873/invivo.12075.

19. Polyakova M., Mueller K., Arelin K., Lampe L., Rodriguez F.S., Luck T., Kratzsch J., Hoffmann K.T., Riedel-Heller S., Villringer A., Schoenknecht P., Schroeter M.L. Increased Serum NSE and S100B Indicate Neuronal and Glial Alterations in Subjects Under 71 Years With Mild Neurocognitive Disorder/Mild Cognitive Impairment. Front Cell Neurosci. 2022;16:788150. doi: 10.3389/fncel.2022.788150.

20. Yilmazer-Hanke D., Ouali Alami N., Fang L., Klotz S., Kovacs G.G., Pankratz H., Weis J., Katona I., Scheuerle A., Streit W.J., Del Tredici K. Differential Glial Chitotriosidase 1 and Chitinase 3-like Protein 1 Expression in the Human Primary Visual Cortex and Cerebellum after Global Hypoxia-Ischemia. Neuroscience. 2022;506:91-113. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.10.018.

21. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., Deng B. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. BMC Geriatr. 2023;23(1):294. doi: 10.1186/s12877-023-03986-z.

22. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S., Ledreux A., Håkansson K., Granholm A.C., Mohammed A.H., Daffner K.R. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12337. doi: 10.1002/trc2.12337.

23. Leger C., Quirié A., Méloux A., Fontanier E., Chaney R., Basset C., Lemaire S., Garnier P., Prigent-Tessier A. Impact of Exercise Intensity on Cerebral BDNF Levels: Role of FNDC5/Irisin. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1213. doi: 10.3390/ijms25021213.

24. Shafiee A., Beiky M., Mohammadi I., Rajai S., Jafarabady K., Moradi S., Beikmohamadi M., Teixeira A.L. Effect of smoking on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: A systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2024;349:525-533. doi: 10.1016/j.jad.2024.01.082.

25. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G., Kupriyanova D.S., Argunova Y.A., Pomeshkina S.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Front Aging Neurosci. 2021;13:699259. doi: 10.3389/fnagi.2021.699259.

26. Thomann A.E., Berres M., Goettel N., Steiner L.A., Monsch A.U. Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment. Alzheimers Res Ther. 2020; 12(1): 39. doi: 10.1186/s13195-020-00603-8.

27. Syrova I.D., Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Kupriyanova D.S., Sosnina A.S., Temnikova T.B., Barbarash O.L. A multitask approach to prevention of the cognitive decline after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled study. Journal of Xiangya Medicine. 2023;8:2. doi: 10.21037/jxym-22-37.

28. Tseng C.F., Lee S.H., Hsieh T.C., Lee R.P. Smart restored by learning exercise alleviates the deterioration of cognitive function in older adults with dementia-a quasi-experimental research. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(7):1270. doi: 10.3390/ijerph16071270

29. Heinzel S., Rimpel J., Stelzel C., Rapp M.A. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. Front Hum Neurosci. 2017;11:85. doi: 10.3389/fnhum.2017.00085

Для цитирования: *Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Темникова Т.Б., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л. Эффективность применения когнитивного тренинга с использованием комбинации простой зрительно-моторной реакции с комплексом арифметических и вербальных заданий в профилактике ранней ПОКД у пациентов, перенёсших коронарное шунтирование. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 38-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-38-51*

To cite: *Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Syrova I.D., Temnikova T.B., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Barbarash O.L. The effectiveness of cognitive training with the use of a combination of simple vision-motor and a set of arithmetic and verbal tasks in early prevention in patients after coronary artery bypass surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 38-51. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-38-51*

УДК 616.12-089-06:616.89-008.4]: 615.84
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-52-64

ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МАРКЕРОВ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МНОГОЗАДАЧНОГО ТРЕНИНГА В ТРЕХМЕРНОЙ СРЕДЕ

О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, И.Н. Кухарева, Д.С. Куприянова, Е.Е. Горбатовская, А.С. Соснина, Т.Б. Темникова, И.Н. Ляпина

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

Основные положения

• Впервые продемонстрировано, что изменения нейрофизиологических показателей и маркеров нейроваскулярной единицы у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде характеризуются оптимизацией деятельности доменов внимания и кратковременной памяти, отсутствием значимой динамики низкочастотной тета-активности и более выраженной активацией синтеза BDNF в сравнении с лицами без тренинга.

Цель	Изучить изменения комплексного показателя когнитивного статуса в доменах нейродинамики, внимания и кратковременной памяти, индексов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и маркеров нейроваскулярной единицы (НВЕ) у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде.
Материалы и методы	В проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 100 пациентов, которых методом конвертов разделили на две группы: 47 пациентов прошли курс многозадачного тренинга в трехмерной среде, 53 пациента составили группу контроля (без тренинга). Всем пациентам помимо стандартного клинического обследования проведено расширенное исследование когнитивного статуса, ЭЭГ-показателей и маркеров НВЕ в периферической крови.
Результаты	У пациентов, прошедших курс тренинга, на 11–12-е сут после коронарного шунтирования (КШ) определено улучшение комплексных показателей внимания и кратковременной памяти по сравнению с предоперационными значениями. Вместе с тем у пациентов группы контроля наблюдалось отсутствие значимой динамики по комплексным показателям когнитивных доменов. Анализ показателей суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ показал, что у пациентов, прошедших курс тренинга, показатели тета1-ритма статистически значимо не отличались от предоперационных значений. В группе без тренинга увеличение тета-активности (тета1 и тета2) было статистически значимым, как и бета-активности (бета1 и бета2). У пациентов с ВР-тренингом на 16,7% чаще наблюдалось увеличение концентраций BDNF в периферической крови на 11–12-е сут после КШ, чем в группе без тренинга.
Заключение	Проведение многозадачных тренингов с использованием трехмерной среды в раннем послеоперационном периоде КШ способствовало снижению частоты ПОКД по окончании госпитального этапа благодаря оптимизации деятельности доменов внимания и кратковременной памяти. Положительное влияние тренинга состояло в отсутствии значимой динамики низкочастотной тета-активности и в более выраженной активации синтеза BDNF в сравнении с пациентами без тренинга, что может свидетельствовать о реорганизации мозговой активности и НВЕ, однако этот эффект требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова Трехмерная среда • Многозадачный тренинг • Когнитивные домены • Тета-активность • Маркеры НВЕ • Кардиохирургические пациенты

Поступила в редакцию: *12.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *23.11.2024;* ***принята к печати:*** *14.12.2024*

Для корреспонденции: *Ирина Валерьевна Тарасова, taraiv@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Irina V. Tarasova, taraiv@kemcardio.ru; address: 6, Acad. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

THE CHANGES IN NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS AND NEUROVASCULAR UNIT MARKERS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS UNDER THE INFLUENCE OF MULTITASK TRAINING IN A THREE-DIMENSIONAL ENVIRONMENT

O.A. Trubnikova, I.V. Tarasova, I.N. Kukhareva, D.S. Kupriyanova, E.E. Gorbatovskaya, A.S. Sosnina, T.B. Temnikova, I.N. Lyapina

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

ORIGINAL STUDIES

Highlights

• For the first time it was demonstrated that changes in the neurophysiological parameters and markers of the neurovascular unit in cardiac surgery patients under the influence of multitask training in a three-dimensional environment result in optimization of the attention and short-term memory domains, the absence of significant dynamics of low-frequency theta activity and a pronounced activation of BDNF synthesis in contrast to patients without training.

Aim	To study the changes in a complex index of cognitive status in the neurodynamic, attention and short-term memory domains, electroencephalogram (EEG) indices and neurovascular unit (NVU) markers in cardiac surgery patients under the influence of multitask training in a three-dimensional environment.
Methods	The prospective randomized study included 100 patients who were divided into two groups using the envelope method: 47 patients underwent a course of multitask training in a three-dimensional environment and 53 patients received no training. In addition to a standard clinical examination, all patients underwent an extended study of cognitive status, EEG parameters, and NVU markers in peripheral blood.
Results	The complex indicators of attention and short-term memory improved at 11–12 days after CABG compared to preoperative values, but only in patients who underwent training. There were no significant changes in complex indicators of cognitive domains in patients without training. Analysis of the EEG total power revealed that theta 1 rhythm indicators did not statistically differ from preoperative values in patients who underwent training. In the group without training, the increase in theta activity (theta1 and theta2) was significant, as was beta 1–2 activity. The dynamics of changes in the BDNF indicator demonstrated that in patients with training, who had an increase in BDNF concentrations in the peripheral blood on the 1st day after CABG, there was no development of early POCD at 11–12 days after cardiac surgery.
Conclusion	The multitask trainings in a three-dimensional environment contributed to a decrease in the incidence of POCD at the end of the in-hospital stage of CABG due to optimization of the activity of the attention and short-term memory domains. The positive effect of the training was the absence of significant dynamics of low-frequency theta activity and a more pronounced activation of BDNF compared to patients without training, which may indicate a reorganization of brain activity and NVU, but this effect requires confirmation in further studies.

Keywords	Three-dimensional environment • Multitask training • Cognitive domains • Theta activity • NVU markers • Cardiac surgery patients

Received: *12.10.2024;* ***received in revised form:*** *23.11.2024;* ***accepted:*** *14.12.2024*

Список сокращений

ВР – виртуальная реальность
КШ – коронарное шунтирование
НВЕ – нейроваскулярная единица
ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция
ЭЭГ – электроэнцефалография
BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
NSE – нейрон-специфическая енолаза (neuronspecific enolase)
S100β – кальций-связывающий белок В S-100

Введение

Старение населения является сложным вызовом для специалистов современного здравоохранения не только в плане увеличения продолжительности жизни, но и сохранения ее качества. Известно, что сохранность интеллектуальных или когнитивных способностей является важным фактором достижения высокого качества жизни [1]. Установлено, что особенности развития сердечно-сосудистых заболеваний могут привести к снижению когнитивных способностей [2]. Атеросклеротическое ремоделирование сосудов головного мозга может способствовать дисфункции мозга [3]. В то же время ухудшение когнитивного здоровья и снижение приверженности лечению может быть причиной прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Хирургические вмешательства, при которых используют общую анестезию и искусственное кровообращение, демонстрируют высокую вероятность развития послеоперационных нарушений когнитивных функций [5, 6]. С учетом высокой частоты их развития необходимость когнитивного восстановления становится все более очевидной, проводятся активные исследования по разработке методов и способов когнитивной реабилитации [7].

Цифровые технологии в настоящее время представляют широкие возможности для восстановления и поддержания интеллектуального и психического здоровья. Технология виртуальной реальности (ВР) является безопасной и контролируемой трехмерной средой для осуществления различных игровых, мониторинговых и восстановительных процедур [8–10]. Недавние инновации сделали технологию ВР портативной, недорогой и легкодоступной. Манипулирование экспериментальными параметрами в программном обеспечении ВР или иммерсивной среды имеет большой потенциал для разработки новых форм реабилитации и лечения когнитивных или двигательных расстройств у пациентов с различной патологией, включая ишемическое повреждение мозга. В отличие от реального мира виртуальную трехмерную среду можно настроить в соответствии со способностями и требованиями каждого человека, что тем самым предлагает потенциальное решение проблем, возникающих в когнитивных и двигательных тренировках без применения иммерсивных технологий [11].

Поэтому нейротехнологии, такие как виртуальная и дополненная реальность, имеют высокий потенциал для медицинских исследований и практики [12]. Технология ВР способствует мультисенсорной и многодоменной стимуляции когнитивных функций [13–15]. Специально разработанные сценарии погружения в ВР и коммерческие видеоигры используются в современной реабилитации для тренировки внимания, памяти, пространственной ориентации и гибкости мышления. Однако освоение сложных информационных технологий, таких как ВР, пожилыми людьми, особенно пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями, происходит не так быстро из-за недостаточных цифровых навыков и нежелания осваивать новые виды деятельности, особенно если успех не заметен сразу. Тем не менее обучение в среде ВР является безопасным и неинвазивным методом реабилитации, в том числе в сложных для ведения когортах пациентов [13, 15, 16].

Несмотря на существующие свидетельства пользы применения когнитивных тренингов в трехмерной среде у пожилых людей при нормальном старении и при ряде нейродегенеративных заболеваний, остается открытым вопрос их эффективности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При недостаточности доказательств эффективности фармакологической защиты мозга при кардиохирургических вмешательствах можно предположить, что многозадачные когнитивные тренинги в ВР-среде могут быть полезны для восстановления когнитивных функций при проведении кардиохирургических вмешательств [12].

Понимание нейрофизиологических изменений, связанных с когнитивной реабилитацией пациентов в трехмерном пространстве, необходимо для дальнейшего развития и внедрения этой технологии. Такой способ нейровизуализации, как цифровая электроэнцефалография (ЭЭГ), широко используется для неинвазивного контроля активности мозга и изучения фундаментальных механизмов функционирования мозга [17–19]. Альтернативным способом контроля динамических изменений в мозге под влиянием тренирующего воздействия может быть оценка в периферической крови маркеров нейроваскулярной единицы (НВЕ) [20–23]. Кальций-связывающий белок В S-100 (S100β) экспрессируется в астроцитах, его преимущественно рассматривают как маркер острой ишемии, связанный с тяжестью повреждения мозга [20]. Также обнаружено, что уровень такого гликолитического фермента, вырабатываемого в цитоплазме нейронов, как нейрон-специфической енолазы (neuronspecific enolase, NSE), повышается при остром ишемическом повреждении мозга [23].

Оценка изменений нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) также может предоставить информацию о процессе когнитивного восстановления. Предполагается, что BDNF, который экспрессируется в коре головного мозга и гиппокампе, играет ключевую роль в развитии и поддержании работы мозга [22]. Изменения BDNF продемонстрировали связь с изменениями в мозге при фармакологических и нефармакологических вмешательствах, включая физические и когнитивные тренировки [21, 22].

Цель настоящей работы – изучение изменений

комплексного показателя когнитивного статуса в доменах нейродинамики, внимания и кратковременной памяти, индексов ЭЭГ и маркеров НВЕ (S100β, NSE и BDNF) у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде.

Материалы и методы

Пациенты

Включение пациентов проходило в ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) в период с декабря 2023 г. по сентябрь 2024 г. Исследование выполнено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (приказ Министерства здравоохранения РФ № 266 от 19.06.2003) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ред. 2013 г.). Протокол исследования одобрен локальном этическим комитетом учреждения (№ 5 от 16.05.2023). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

1) мужской пол;

2) возраст 45–75 лет;

3) плановое коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения;

4) наличие послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) на 2–3-и сут после КШ;

5) добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

1) хроническая обструктивная болезнь легких;

2) онкопатология;

3) воспалительные заболевания головного мозга, травмы;

4) эпизоды нарушения мозгового кровообращения;

5) наличие алкогольной или наркотической зависимости;

6) показатель МоСА ≤ 18 баллов;

7) сочетание ишемической болезни сердца и пороков клапанов сердца;

8) повторное или сочетанное КШ, гибридное вмешательство;

9) нарушения ритма и проводимости сердца;

10) показатель BDI-II ≥16 баллов;

11) отказ от участия в исследовании.

При поступлении в учреждение все участники обследованы в соответствии со стандартами ведения пациентов кардиологического профиля, а также были осмотрены неврологом и прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга.

КШ выполнено в стандартных условиях гемодилюции и нормотермии. Перфузионный индекс находился в диапазоне 2,5–2,7 л/мин/м^2, поддерживалось среднее артериальное давление на уровне 60–80 мм рт. ст. Во время операции проведен непрерывный мониторинг витальных функций, в том числе контроль кислотно-щелочного состояния и газового состава крови, оксигенации головного мозга (rSO2) в режиме реального времени (INVOS-3100, SOMANETICS, США).

Расширенное нейропсихологическое тестирование

Оценка когнитивных функций проведена в два этапа. На первом этапе в предоперационном периоде для включения пациентов в исследование оценен базовый когнитивный статус пациентов с помощью скринингового психометрического инструмента – Монреальской шкалы когнитивной оценки (МоСА) [6].

Вторым этапом проведено расширенное нейропсихологическое тестирование на программно-аппаратном комплексе Status PF (свидетельство № 2001610233 Роспатента от 05.03.2001) [24]. Повторное нейропсихологическое тестирование с оценкой ПОКД выполнено на 2–3-и и 11–12-и сут после КШ с применением критерия «20–20» согласно изменениям когнитивных показателей в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными показателями. Расчет комплексного показателя когнитивных доменов и интегрального показателя когнитивного статуса осуществлен согласно авторизованной методике: для выбранных когнитивных показателей произведен расчет среднеквадратичного расстояния до условных норм и сформирован интегральный показатель, отражающий сумму пяти параметров: средних значений времени реакции (Y1), количества ошибок (Y2) и пропущенных сигналов (Y3) в нейродинамических тестах, памяти (Y4) и внимания (Y5). Расчет выполнен по формуле:

$$ККС = 1–\sqrt{([(1-Y1)]^2+[(1–Y2)]^2+[(1–Y3)]^2+[(1–Y4)]^2+[(1–Y5)]^2)/5},$$

где ККС – комплексный показатель когнитивного статуса, Y – перекодированное значение показателя [25].

Рандомизация пациентов

На предоперационном этапе включено 120 пациентов, методом конвертов сформированы две группы: группа многозадачного тренинга в трехмерной среде (n = 60) и сравнения (без тренинга) (n = 60). На этапе первичного определения ПОКД (2–3-и сутки КШ) из основной группы (тренинга) были удалены 10 пациентов по причине отсутствия послеоперационного когнитивного снижения, 2 пациента отказались от дальнейшего участия в исследовании, 1 пациент получил фатальное послеоперационное осложнение с развитием летального исхода. Из группы сравнения удалены 7 пациентов по причине отсутствия ПОКД.

Таким образом, в анализ результатов исследования вошли данные 100 пациентов с наличием ПОКД на 2–3-е сутки после КШ: группа тренинга

(n = 47) и группа сравнения (n = 53). Исходные клинико-анамнестические характеристики пациентов не различались (табл. 1).

Процедура когнитивного тренинга

На 3–4-е сут после КШ начинались тренировочные сессии многозадачного тренинга в трехмерной среде. Проведение тренинга осуществляли в хорошо освещенном, звукоизолированном, проветриваемом помещении, в первой половине дня. В начале каждого сеанса пользователь наблюдал за фруктовым садом через окно трактора. Пользователю было поручено удерживать траекторию движения трактора по трассе, управляя им (моторная задача) и одновременно подсчитывая яблоки разных цветов на дереве с момента, когда он проезжал мимо дерева (когнитивная задача). Подсчитывались только красные и зеленые яблоки отдельно, желтые яблоки следовало игнорировать. В общей сложности необходимо было запомнить десять яблок (рис. 1). Ответ на когнитивную задачу отображался на экране через 30 сек. Нажатие соответствующей клавиши на колесе, как неправильное, так и правильное, необходимо для того, чтобы пользователь указал количество красных и зеленых яблок в поле ответа. В конце сеанса на дисплее отображались данные о производительности каждого участника, которые включали количество правильных или неправильных ответов и визуальное вознаграждение. Длительность одной сессии тренинга составила от 5 до 20 мин и возрастала на протяжении всего курса тренинга; всего в среднем за период госпитализации проведено 5–7 сессий.

Таблица 1. Исходные клинико-анамнестические данные пациентов в зависимости от применения многозадачного тренинга с использованием трехмерной среды
Table 1. Baseline clinical and anamnestic characteristics of patients depending on the use of a course of multitask training using a three-dimensional environment

Показатель / Variable	ВР-тренинг / VR training, n = 47	Без тренинга / Without training, n = 53	p
Возраст, лет / Age, years, Me [Q25; Q75]	61,5 [55; 66]	61,0 [55; 64]	0,85
Образование, лет / Education, years	13,5 [11; 16]	12 [11; 15]	0,15
ФК стенокардии / FC angina, n (%) 0–I II III	 6 (13) 30 (64) 11 (23)	 11 (21) 28 (53) 14 (26)	0,53
ФК по NYHA / FC NYHA, n (%) I II III	 4 (9) 42 (89,0) 1 (2)	 5 (9,4) 46 (87) 2 (3,6)	0,78
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %, Me [25; 75]	65,0 [52,0; 66,0]	63 [53; 65]	0,64
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	41 (94)	50 (94)	0,99
Стенозы ВСА / ICA stenoses < 50 %, n (%)	25 (53)	26 (49)	0,67
Сахарный диабет II типа / Diabetes type II, n (%)	11 (23)	11 (21)	0,85
Euroscore, %	1,12 [0,58; 1,36]	1,27 [0,78; 1,35]	0,56
MoCA, баллы / scores, Me [25; 75]	27 [25; 27]	26 [25; 27]	0,96
BDI-II, баллы / scores, Me [25; 75]	3 [1; 4]	3,5 [2,0; 4,0]	0,76

Примечание: *ВР – виртуальная реальность; ВСА – внутренние сонные артерии; ФК – функциональный класс; BDI-II – шкала депрессии Бека; MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.*
Note: *BDI-II – Beck Depression Inventory; FC – functional class; ICA – internal carotid arteries; MoCA – Montreal Cognitive Assessment; NYHA – New York Heart Association; VR – virtual reality.*

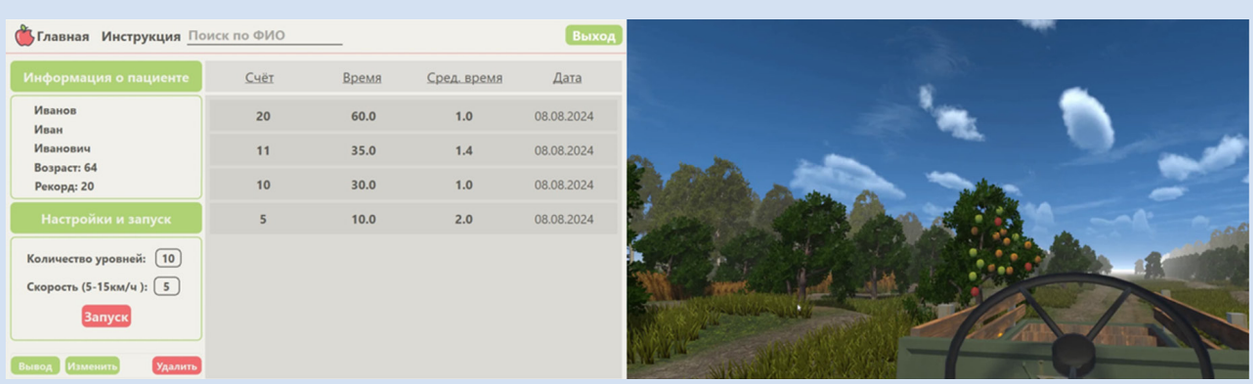


Рисунок 1. Пример интерфейса программы многозадачного тренинга
Figure 1. Example of the interface of a cognitive training program

ЭЭГ-исследование

Все ЭЭГ были зарегистрированы в состоянии покоя с закрытыми глазами в затемненной, звукоизолированной, электрически экранированной комнате с помощью системы NEUVO (Compumedics, США) до операции КШ и после курса многозадачного тренинга в трехмерной среде. Длительность записи составляла приблизительно 5 мин. Для размещения электродов на коже головы использована модифицированная система 10/10. На кончике носа и в центре лба размещались референтный и заземляющий электроды соответственно. Биполярные электроды использованы для наблюдения артефактов движения глаз и были закреплены на уголке глаз и скуловой кости. Диапазон полосы пропускания составлял от 1,0 до 50,0 Гц, оцифровка ЭЭГ была с частотой 1 000 Гц. Данные проанализированы в автономном режиме с использованием автоматических алгоритмов, выполняемых программой Neuroscan 4.5 (Compumedics, США). Движения глаз, электромиографические сигналы и другие артефакты визуально оценены и удалены программным способом. Фрагменты ЭЭГ без артефактов делились на 2-секундные эпохи и подвергались преобразованию Фурье. Для каждого пациента значения мощности ЭЭГ (в мкВ^2/Гц) усреднялись в шести стандартных диапазонах: тета1 (4–6 Гц), тета2 (6–8 Гц), альфа1 (8–10 Гц), альфа2 (10–13 Гц), бета1 (13–20 Гц) и бета2 (20–30 Гц). Оценен альфа-пик как частота наибольшего значения спектральной мощности в альфа-диапазоне. Среднее отношение мощности между тета- и альфа-ритмами (индекс тета-, альфа-активности) рассчитывался по формуле: индекс тета/альфа = (тета1 + тета2) / (альфа1 + альфа2).

Маркеры нейроваскулярной единицы

При определении плазменных концентраций показателей НВЕ кровь брали из локтевой вены в трех временных точках: за 3–5 дней до КШ, в 1-е сут (не позднее 12 ч после операции) и на 11–12-е сут после КШ. Нативную кровь помещали в пробирки с активатором свертывания и центрифугировали при трех тысячах оборотов за 60 сек. на протяжении 15 мин. Сыворотка хранилась при температуре –70 °С. С помощью твердофазного иммуноферментного анализа по ELISA на планшетном ридере («Униплан», ЗАО «ПИКОН», Россия) определяли концентрации NSE, белка S100β и BDNF. Референсные значения показателей НВЕ вычислены на основе определения маркеров, перечисленных выше в популяции здоровых людей (n = 50) [21].

Статистический анализ

Обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. for Windows (StatSoft, Inc., США). Размер выборки определен исходя из уровня статистической мощности 0,8 и уровня статистической значимости (α), равной 0,05. Нормальность распределения определена по критерию Шапиро – Уилка. При отсутствии нормального распределения количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me [Q25; Q75]), для анализа показателей использованы непараметрические критерии. Качественные показатели в двух независимых группах проанализированы при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Выявление различий между независимыми переменными проведено с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Для нормализации распределения показателей ЭЭГ и маркеров НВЕ осуществлялось логарифмирование их значений, после чего для поиска различий в средних значениях показателей применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

Анализ изменений комплексных показателей когнитивных доменов и интегрального показателя когнитивного статуса у пациентов, прошедших многозадачный тренинг в трехмерной среде, показал улучшение комплексных показателей внимания и кратковременной памяти на 11–12-е сут после КШ в сравнении с предоперационными значениями (табл. 2). Вместе с тем у пациентов группы контроля наблюдалось увеличение комплексного показателя нейродинамики и отсутствие значимой динамики по комплексным показателям внимания и кратковременной памяти. Межгрупповые различия до проведения вмешательства были незначимы, на 11–12-е сут после КШ различия между группами отсутствовали.

Частота ПОКД составила 72% (34 пациента) в группе ВР-тренинга и 81% (43 пациента) в группе без тренинга (χ^2 = 1,09, p = 0,29).

Далее проанализированы показатели суммарной мощности биопотенциалов ЭЭГ до и после проведения курса многозадачного тренинга в трехмерной среде (табл. 3).

Согласно анализу, у пациентов, прошедших курс тренинга, мощность тета1 увеличилась статистически незначимо по сравнению с фоновыми значениями. Увеличение мощности биопотенциалов ритма наблюдалось для тета2-, бета1- и бета2-диапазонов. Следует отметить, что в группе без тренинга увеличение тета-активности (тета1 и тета2) было значимым, как и бета-активности (бета1 и бета2). По данным показателя относительных изменений наибольший прирост в группе тренинга демонстрировали значения мощности биопотенциалов тета2- и бета2-диапазонов. В то же время в группе без тренинга значительный рост показали все частотные диапазоны ЭЭГ.

Ведущая частота (альфа-пик) в обеих группах демонстрировала тенденцию к снижению на 11–12-е сут после КШ без статистической значимости.

Индекс тета-, альфа-активности имел тенденцию к возрастанию на 11–12-е сут после КШ по сравнению с исходными значениями в группе тренинга и практически не менялся у пациентов, не проходивших тренинг.

Далее была оценена периоперационная динамика маркеров НВЕ. Концентрации белка S100β и NSE как у пациентов с ВР-тренингом, так и без тренинга демонстрировали общие закономерности течения ишемии-реперфузии мозга, однако статистически значимых межгрупповых различий не получено (рис. 2).

Анализ изменений концентрации BDNF в периферической крови позволил установить, что как у пациентов, прошедших тренинг, так и в группе контроля наблюдалась разнонаправленная динамика данного показателя, также без статистически значимых межгрупповых различий (рис. 3).

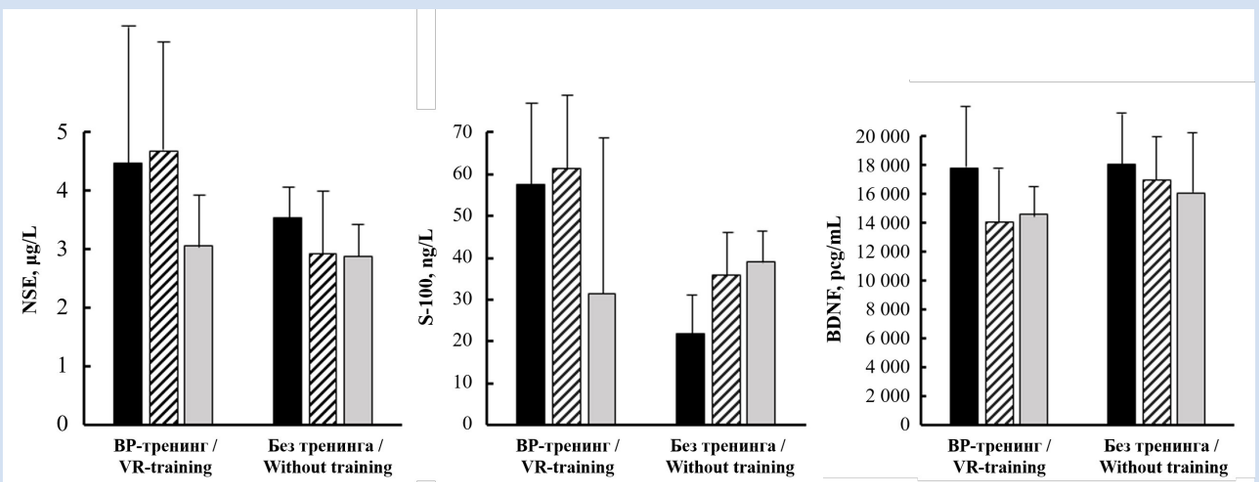


Рисунок 2. Динамика изменений маркеров нейроваскулярной единицы (NSE и S100β) у пациентов с многозадачным тренингом в трехмерной среде и группы контроля
Примечание (здесь и далее на рис. 3): *темные столбики – дооперационные значения; заштрихованные – на 1-е сут после операции; светлые – на 11–12-е сут после коронарного шунтирования; риски демонстрируют верхний квартиль; ВР – виртуальная реальность.*
Figure 2. Dynamics of neurovascular unit markers changes (NSE and S100β) in patients with and without multitask training in a three-dimensional environment
Note (here and further in Figure 3): *dark columns – preoperative values; shaded columns – the 1st day after surgery; light columns – 11–12 days after coronary artery bypass grafting; the risks are shown by the upper quartile; NSE – neuronspecific enolase; VR – virtual reality.*

Рисунок 3. Динамика изменений концентраций нейротрофического фактора мозга (BDNF) у пациентов с многозадачным тренингом в трехмерной среде и группы контроля

Figure 3. Dynamics of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in patients with and without multitask training in a three-dimensional environment

Таблица 2. Комплексные показатели когнитивных доменов и интегральный показатель когнитивного статуса пациентов, прошедших многозадачный тренинг в трехмерной среде, и группы сравнения
Table 2. Complex indicators of cognitive domains and an integral indicator of cognitive status in the patients who underwent multitask training in a three-dimensional environment and a comparison group

Показатель / Variable	ВР-тренинг / VR training, n = 47		Без тренинга / Without training, n = 53		p–value
	До КШ / Before CABG	На 11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	До КШ / Before CABG	На 11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	
	1	2	3	4	
Домен нейродинамики / Neurodynamic domain	0,29 ± 0,15	0,24 ± 0,19	0,32 ± 0,12	0,35 ± 0,22	$p_{1–2} = 0,19$ $p_{3–4} = 0,02$ $p_{1–3} = 0,54$ $p_{2–4} = 0,05$
Домен внимания / Attention domain	0,42 ± 0,28	0,50 ± 0,28	0,5 ± 0,25	0,47 ± 0,23	$p_{1–2} = 0,048$ $p_{3–4} = 0,78$ $p_{1–3} = 0,08$ $p_{2–4} = 0,63$
Домен памяти / Memory domain	0,23 ± 0,15	0,41 ± 0,25	0,39 ± 0,20	0,39 ± 0,22	$p_{1–2} = 0,018$ $p_{3–4} = 0,98$ $p_{1–3} = 0,06$ $p_{2–4} = 0,72$
Интегральный показатель когнитивного статуса / Integral indicator of cognitive status	0,25 ± 0,17	0,31 ± 0,18	0,33 ± 0,20	0,31 ± 0,17	$p_{1–2} = 0,10$ $p_{3–4} = 0,84$ $p_{1–3} = 0,11$ $p_{2–4} = 0,98$

Примечание: *ВР – виртуальная реальность; КШ – коронарное шунтирование.*
Note: *CABG – coronary artery bypass surgery; VR – virtual reality.*

Установлено, что в 1-е сут после КШ у пациентов группы ВР-тренинга в 75% случаев наблюдалось снижение концентрации BDNF в периферической крови, а у 25% пациентов концентрация увеличивалась по сравнению с дооперационными значениями. На 11–12-е сут увеличение концентраций BDNF в периферической крови отмечено у 58,4% пациентов с ВР-тренингом, снижение – в 41,6% случаев.

В группе пациентов без ВР-тренинга снижение концентраций BDNF в периферической крови в 1-е сут после КШ определено у 50% пациентов, а еще у 50% больных – повышение. На 11–12-е сут в 41,7% случаев выявлено увеличение концентраций BDNF в периферической крови, в 58,3% случаев – снижение.

Таким образом, увеличение концентраций BDNF в периферической крови на 11–12-е сут после КШ встречалось на 16,7% чаще в группе ВР-тренинга, чем в группе контроля (p = 0,02).

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали, что курс многозадачного тренинга в трехмерной среде у пациентов, перенесших коронарное шунтирование, оказывает умеренный положительный эффект на нейрофизиологические показатели. Частота ранней ПОКД на 11–12-е сут снизилась на 28% по сравнению со стихийным снижением на 19% у пациентов без тренинга. Кроме того, зарегистрировано статистически значимое улучшение комплексных показателей доменов внимания и кратковременной памяти у пациентов, прошедших ВР-тренинг.

Проведенный курс многозадачного тренинга в трехмерной среде способствовал и специфическим перестройкам ЭЭГ-активности пациентов в раннем послеоперационном периоде кардиохирургического вмешательства. Прежде всего, изменения тета- и бета-ритмической активности представили наиболее важную информацию о состоянии пациентов, прошедших и не прошедших ВР-тренинг. Установлено, что при отсутствии возрастания низкочастотной тета1-активности в группе ВР-тренинга наблюдалось увеличение тета2- и бета-активности. В то время как пациенты без тренинга показали увеличение и низкочастотной тета1-активности и более выраженные изменения бета-активности.

Таблица 3. Суммарные показатели мощности биопотенциалов ЭЭГ у пациентов, прошедших многозадачный тренинг в трехмерной среде, и группы сравнения
Table 3. Total indicators of EEG power biopotentials in the patients who underwent multitask training in a three-dimensional environment and a comparison group

Показатель, Log10, мкВ2 / Гц / Variable, Log10, mkV2 / Hz	ВР-тренинг / VR training, n = 47		Без тренинга / Without training, n = 53		p–value	ВР-тренинг / VR training	Без тренинга / Without training
	До КШ / Before CABG	11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG	До КШ / Before CABG	11–12-е сутки после КШ / 11–12 days after CABG		Δ (% относительных изменений) / % relative changes	
	1	2	3	4			
Тета1 ритм (4–6 Гц) / Theta1 rhythm (4–6 Hz)	0,36 ± 0,27	0,43 ± 0,30	0,27 ± 0,22	0,37 ± 0,22	$p_{1–2}$ = 0,15 $p_{3–4}$ = 0,001 $p_{1–3}$ = 0,26 $p_{2–4}$ = 0,45	–24,7	–38,3
Тета2 ритм (6–8 Гц) / Theta2 rhythm (6–8 Hz)	0,39 ± 0,28	0,53 ± 0,31	0,27 ± 0,21	0,48 ± 0,38	$p_{1–2}$ = 0,02 $p_{3–4}$ = 0,005 $p_{1–3}$ = 0,38 $p_{2–4}$ = 0,72	–57,0	–82, 8
Альфа1 ритм (8–10 Гц) / Alpha1 rhythm (8–10 Hz)	0,87 ± 0,39	0,91 ± 0,39	0,78 ± 0,51	0,94 ± 0,42	$p_{1–2}$ = 0,27 $p_{3–4}$ = 0,06 $p_{1–3}$ = 0,63 $p_{2–4}$ = 0,85	–14,8	–75,18
Альфа2 ритм (10–13 Гц) / Alpha2 rhythm (10–13 Hz)	0,52 ± 0,33	0,46 ± 0,31	0,44 ± 0,27	0,56 ± 0,28	$p_{1–2}$ = 0,18 $p_{3–4}$ = 0,06 $p_{1–3}$ = 0,47 $p_{2–4}$ = 0,37	8,0	–48,7
Бета1 ритм) / Beta1 rhythm (13–20 Hz)	–0,10 ± 0,12	–0,03 ± 0,11	–0,08 ± 0,14	0,19 ± 0,22	$p_{1–2}$ = 0,002 $p_{3–4}$ = 0,007 $p_{1–3}$ = 0,73 $p_{2–4}$ = 0,03	–20,87	–124,47
Бета2 ритм (20–30 Гц) / Beta2 rhythm (20–30 Hz)	–0,52 ± 0,14	–0,42 ± 0,11	–0,41 ± 0,10	–0,10 ± 0,14	$p_{1–2}$ = 0,002 $p_{3–4}$ = 0,01 $p_{1–3}$ = 0,05 $p_{2–4}$ = 0,02	–27,8	–153,1

Примечание: *ВР – виртуальная реальность; КШ – коронарное шунтирование.*
Note: *CABG – coronary artery bypass surgery; VR – virtual reality.*

Продемонстрированное ранее влияние ВР-среды на нейрофизиологические показатели неоднозначно, а данные, полученные разными авторами, часто противоречивы [26–28]. Показано, что тета-ритм наблюдается в состоянии эмоционального возбуждения, усталости и сонливости [29, 30]. Увеличение фоновой мощности тета-активности наблюдали ранее у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства и при нейродегенеративных заболеваниях, что можно рассматривать как коррелят дисфункции мозга [29, 31]. В недавнем исследовании показано, что участники с повреждением мозга, у которых при выполнении задачи на баланс в трехмерной среде было выражено утомление, также демонстрировали увеличение мощности тета-ритма [27]. Как показали наши данные, многозадачные тренировки в трехмерной среде не привели к увеличению мощности тета1-ритма у пациентов, перенесших КШ. Предположительно, это может быть связано с активацией адаптивных процессов в мозге. Это согласуется с изменениями маркеров НВЕ: так, увеличение концентрации BDNF после завершения курса тренинга, на 11–12-е сут КШ, у пациентов с ВР-тренингом наблюдалось на 16,7% чаще, чем в группе без тренинга, что способствовало меньшей частоте ПОКД на момент выписки.

Изменения бета-активности в ЭЭГ покоя изучались ранее применительно к процессам сенсомоторной интеграции и последствий острого инсульта [32]. Также показано, что бета-активность связана с процессами top-down регуляции [33]. Исследователи указывают на то, что мозговая активность на частоте 13–30 Гц отражает активные тормозные процессы, вовлеченные в поддержание текущего двигательного и когнитивного состояния [34]. В то же время устойчивое увеличение показателей бета-активности наблюдается у пациентов в подостром периоде инсульта, а также у лиц в периоперационном периоде КШ и может быть ассоциировано с развитием ПОКД [35, 36]. В настоящем исследовании обнаружено увеличение мощности бета1- и бета2-диапазонов как в группе с ВР-тренингом, так и без тренинга. Принимая во внимание, что у 72% пациентов, проходивших тренинг, и у 81% в группе сравнения на 11–12-е сут сохранилась ПОКД, следует рассматривать эти ЭЭГ-изменения как отражение гиперактивации коры компенсаторного характера у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство [36].

Хотелось бы подчеркнуть, что в настоящее время исследования, посвященные изучению механизмов активации нейропластических процессов на фоне проведения когнитивных тренингов в трехмерной среде, крайне редки. Изучение данных механизмов позволит приблизиться к усовершенствованию подходов к реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств и созданию способов эффективного восстановления когнитивных функций.

Таким образом, в результате анализа данных, полученных в настоящем исследовании, можно сделать вывод о том, что многозадачные тренинги с использованием трехмерной среды в раннем послеоперационном периоде КШ с умеренной эффективностью способствуют оптимизации нейрофизиологического статуса пациентов.

Заключение

Проведение многозадачных тренингов с использованием трехмерной среды в раннем послеоперационном периоде КШ способствовало снижению частоты ПОКД по окончании госпитального этапа благодаря оптимизации деятельности доменов внимания и кратковременной памяти. Положительное влияние тренинга заключалось в отсутствии значимой динамики низкочастотной тета-активности и в более выраженной активации синтеза BDNF в отличие от пациентов без тренинга, что может свидетельствовать о реорганизации мозговой активности и НВЕ, однако этот эффект требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Конфликт интересов

О.А. Трубникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Тарасова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Кухарева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Куприянова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.Е. Горбатовская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Соснина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Б. Темникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00379 (https://rscf.ru/project/23-15-00379/).

Информация об авторах

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук заведующая лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Author Information Form

Trubnikova Olga A., PhD, Head of the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8260-8033

Тарасова Ирина Валерьевна, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Tarasova Irina V., Leading Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6391-0170

Кухарева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук врач-невролог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Kukhareva Irina N., PhD, Neurologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6813-7017

Куприянова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Kupriyanova Darya S., Junior Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9750-5536

Горбатовская Евгения Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Gorbatovskaya Evgeniya E., Junior Researcher at the Laboratory of Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0500-2449

Соснина Анастасия Сергеевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Sosnina Anastasia S., PhD, Cardiologist, Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8908-2070

Темникова Татьяна Борисовна, врач-кардиолог, лаборант-исследователь лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0381-5742

Temnikova Tatiana B., Cardiologist, Laboratory Researcher at the Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0381-5742

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Lyapina Irina N., PhD, Cardiologist, Senior Researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hill N.L., McDermott C., Mogle J., Munoz E., DePasquale N., Wion R., Whitaker E. Subjective cognitive impairment and quality of life: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2017;29(12):1965-1977. doi: 10.1017/S1041610217001636.

2. Chang Wong E., Chang Chui H. Vascular cognitive impairment and dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(3):750-780. doi: 10.1212/CON.0000000000001124.

3. Nagai M., Hoshide S., Nishikawa M., Masahisa S., Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling. Atherosclerosis. 2014;233(1):19-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.071.

4. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Каган Е.С., Барбараш О.Л. Связь предоперационной приверженности к терапии с риском развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиологический вестник. 2017;12(2): 54-59.

5. Greaves D., Psaltis P.J., Davis D.H.J., Ross T.J., Ghezzi E.S., Lampit A., Smith A.E., Keage H.A.D. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(22):e017275. doi: 10.1161/JAHA.120.017275.

6. Тарасова И.В., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Нарушения когнитивных функций у пациентов кардиохирургического профиля с синдромом старческой астении и преастении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(11):57 63. doi:10.17116/jnevro202312311157

7. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of Two Multi-Tasking Approaches to Cognitive Training in Cardiac Surgery Patients. Biomedicines. 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.

8. Maggio M.G., Latella D., Maresca G., Sciarrone F., Manuli A., Naro A., De Luca R, Calabrò RS. Virtual reality and cognitive rehabilitation in people with stroke: An overview. J Neurosci Nurs. 2019; 51: 101-105. doi: 10.1097/JNN.0000000000000423.

9. Rutkowski S., Kiper P., Cacciante L., Mazurek J., Turolla A. Use of virtual reality-based training in different fields of rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020; 52: 1-16. doi: 10.2340/16501977-2755.

10. Amato I., Nanev A., Piantella S., Wilson K.E., Bicknell R., Heckenberg R., Horan B., Maruff P., Wright B. Assessing the utility of a virtual-reality neuropsychological test battery, 'CONVIRT', in detecting alcohol-induced cognitive impairment. Behav Res Methods. 2021; 53: 1115-1123. doi: 10.3758/s13428-020-01485-2.

11. Venkatesan M., Mohan H., Ryan J.R., Schürch C.M., Nolan G.P., Frakes D.H., Coskun A.F. Virtual and augmented reality for biomedical applications. Cell Rep Med. 2021; 2: 100348. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100348

12. Разумникова О.М., Трубникова О.А. Технологии виртуальной реальности для восстановления когнитивных функций и качества жизни: применение для кардиологических пациентов с ишемией мозга. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4):133-148. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-133-148

13. Saeedi S., Ghazisaeedi M., Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: A systematic review. J Healthc Eng. 2021; 2021: 9928509. doi: 10.1155/2021/9928509.

14. Wenk N., Penalver-Andres J., Buetler K.A., Nef T., Müri R.M., Marchal-Crespo L. Effect of immersive visualization technologies on cognitive load, motivation, usability, and embodiment. Virtual Real. 2023; 27: 307-331. doi: 10.1007/s10055-021-00565-8.

15. Kamari M., Siqueira V., Bakare J., Sebastião E. Virtual Reality Technology for Physical and Cognitive Function Rehabilitation in People With Multiple Sclerosis. Rehabil Res Pract. 2024;2024:2020263. doi: 10.1155/2024/2020263.

16. Liao Y.Y., Chen I.H., Lin Y.J., Chen Y., Hsu W.C. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: A randomized control trial. Front Aging Neurosci. 2019; 11: 162. doi: 10.3389/fnagi.2019.00162.

17. Calabrò R.S., Naro A., Russo M., Leo A., De Luca R., Balletta T., Buda A., La Rosa G., Bramanti A., Bramanti P. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: a randomized clinical trial. J Neuroeng Rehabil. 2017;14(1):53. doi: 10.1186/s12984-017-0268-4.

18. Khoo S.Y., Lai W.H., On S.H., On Y.Y., Adam B.M., Law W.C., Ng B.H.S., Fong A.Y.Y., Anselm S.T. Resting-state electroencephalography (EEG) microstates of healthy individuals following mild sleep deprivation. Sci. Rep. 2024;14:16820. doi:10.1038/s41598-024-67902-0.

19. Lu H.Y., Ma Z.Z., Zhang J.P., Wu J.J., Zheng M.X., Hua X.Y., Xu J.G. Altered resting-state electroencephalogram microstate characteristics in stroke patients. J Integr Neurosci. 2024;23(9):176. doi: 10.31083/j.jin2309176.

20. Onatsu J., Vanninen R., JÄkÄlÄ P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., HÖglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. In Vivo. 2020;34(5):2577-2586. doi: 10.21873/invivo.12075.

21. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G., Kupriyanova D.S., Argunova Y.A., Pomeshkina S.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Front Aging Neurosci. 2021;13:699259. doi: 10.3389/fnagi.2021.699259.

22. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S., Ledreux A., Håkansson K., Granholm A.C., Mohammed A.H., Daffner K.R. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12337. doi: 10.1002/trc2.12337.

23. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., Deng B. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. BMC Geriatr. 2023;23(1):294. doi: 10.1186/s12877-023-03986-z.

24. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Сырова И.Д., Соснина А.С., Куприянова Д.С., Нагирняк О.А., Барбараш О.Л. Динамика нейрофизиологических показателей при когнитивной реабилитации с помощью различных вариантов двойной задачи у кардиохирургических пациентов: пилотное исследование. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(3):171 178. doi: 10.17116/kardio202114031171

25. Трубникова О.А., Каган Е.С., Куприянова Т.В., Малева О.В., Аргунова Ю.А., Кухарева И.Н. Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;(1):112-121. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-112-121

26. Juliano J.M., Schweighofer N., Liew S.L. Increased cognitive load in immersive virtual reality during visuomotor adaptation is associated with decreased long-term retention and context transfer. J Neuroeng Rehabil. 2022;19(1):106. doi: 10.1186/s12984-022-01084-6.

27. Sandri Heidner G., O'Connell C., Domire Z.J., Rider P., Mizelle C., Murray N.P. Concussed Neural Signature is Substantially Different than Fatigue Neural Signature in Non-concussed Controls. J Mot Behav. 2023;55(3):302-312. doi: 10.1080/00222895.2023.2194852.

28. Jeong S., Kim J., Lee J. The Differential Effects of Multisensory Attentional Cues on Task Performance in VR Depending on the Level of Cognitive Load and Cognitive Capacity. IEEE Trans Vis Comput Graph. 2024;30(5):2703-2712. doi: 10.1109/TVCG.2024.3372126.

29. Babiloni C., Barry R.J., Başar E., Blinowska K.J., Cichocki A., Drinkenburg W.H.I.M., Klimesch W., Knight R.T., Lopes da Silva F., Nunez P., Oostenveld R., Jeong J., Pascual-Marqui R., Valdes-Sosa P., Hallett M. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. Clin Neurophysiol. 2020;131(1):285-307. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.234.

30. Soltani Zangbar H., Ghadiri T., Seyedi Vafaee M., Ebrahimi Kalan A., Fallahi S., Ghorbani M., Shahabi P. Theta Oscillations Through Hippocampal/Prefrontal Pathway: Importance in Cognitive Performances. Brain Connect. 2020;10(4):157-169. doi: 10.1089/brain.2019.0733.

31. Тарасова И.В., Куприянова Д.С., Трубникова О.А., Соснина А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Иванов С.В., Барбараш О.Л. Влияние предоперационного когнитивного расстройства на изменения электрической активности головного мозга у пациентов, перенесших одномоментное вмешательство на каротидных и коронарных артериях. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(2):24-34. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-24-34

32. Illman M., Laaksonen K., Jousmäki V., Forss N., Piitulainen H. Reproducibility of Rolandic beta rhythm modulation in MEG and EEG. J Neurophysiol. 2022;127(2):559-570. doi: 10.1152/jn.00267.2021.

33. Schutte I., Kenemans J.L., Schutter D.J.L.G. Resting-state theta/beta EEG ratio is associated with reward- and punishment-related reversal learning. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017;17(4):754-763. doi: 10.3758/s13415-017-0510-3.

34. Marco-Pallarés J., Münte T.F., Rodríguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. Neurosci Biobehav Rev. 2015; 49:1-7. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.014.

35. Cassidy J.M., Wodeyar A., Wu J., Kaur K., Masuda A.K., Srinivasan R., Cramer S.C. Low-Frequency Oscillations Are a Biomarker of Injury and Recovery After Stroke. Stroke. 2020;51(5):1442-1450. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028932.

36. Тарасова И.В., Разумникова О.А., Трубникова О.А., Мезенцев Ю.А., Куприянова Д.С., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические корреляты послеоперационных когнитивных расстройств. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(2):18 23. doi:10.17116/jnevro202112102118

REFERENCES

1. Hill N.L., McDermott C., Mogle J., Munoz E., DePasquale N., Wion R., Whitaker E. Subjective cognitive impairment and quality of life: a systematic review. Int Psychogeriatr. 2017;29(12):1965-1977. doi: 10.1017/S1041610217001636.

2. Chang Wong E., Chang Chui H. Vascular cognitive impairment and dementia. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(3):750-780. doi: 10.1212/CON.0000000000001124.

3. Nagai M., Hoshide S., Nishikawa M., Masahisa S., Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling. Atherosclerosis. 2014;233(1):19-26. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.071.

4. Argunova Yu.A., Trubnikova O.A., Kagan E.S., Barbarash O.L. The connection of preoperative adherence to treatment with the risk of development of early postoperative cognitive dysfunction in patients undergone coronary artery bypass grafting. Russian Cardiology Bulletin / Kardiologicheskii Vestnik. 2017;12(2): 54-59. (In Russian)

5. Greaves D., Psaltis P.J., Davis D.H.J., Ross T.J., Ghezzi E.S., Lampit A., Smith A.E., Keage H.A.D. Risk factors for delirium and cognitive decline following coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(22):e017275. doi: 10.1161/JAHA.120.017275.

6. Tarasova IV, Sosnina AS, Kupriyanova DS, Kukhareva IN, Syrova ID, Trubnikova OA, Barbarash OL. Cognitive impairment in patients of cardiac surgery with senile asthenia syndrome and preastenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023;123(11):57 63. doi:10.17116/jnevro202312311157 (In Russian)

7. Tarasova I., Trubnikova O., Kukhareva I., Syrova I., Sosnina A., Kupriyanova D., Barbarash O. A Comparison of Two Multi-Tasking Approaches to Cognitive Training in Cardiac Surgery Patients. Biomedicines. 2023;11(10):2823. doi: 10.3390/biomedicines11102823.

8. Maggio M.G., Latella D., Maresca G., Sciarrone F., Manuli A., Naro A., De Luca R, Calabrò RS. Virtual reality and cognitive rehabilitation in people with stroke: An overview. J Neurosci Nurs. 2019; 51: 101-105. doi: 10.1097/JNN.0000000000000423.

9. Rutkowski S., Kiper P., Cacciante L., Mazurek J., Turolla A. Use of virtual reality-based training in different fields of rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020; 52: 1-16. doi: 10.2340/16501977-2755.

10. Amato I., Nanev A., Piantella S., Wilson K.E., Bicknell R., Heckenberg R., Horan B., Maruff P., Wright B. Assessing the utility of a virtual-reality neuropsychological test battery, 'CONVIRT', in detecting alcohol-induced cognitive impairment. Behav Res Methods. 2021; 53: 1115-1123. doi: 10.3758/s13428-020-01485-2.

11. Venkatesan M., Mohan H., Ryan J.R., Schürch C.M., Nolan G.P., Frakes D.H., Coskun A.F. Virtual and augmented reality for biomedical applications. Cell Rep Med. 2021; 2: 100348. doi:10.1016/j.xcrm.2021.100348

12. Razumnikova O.M., Trubnikova O.A. Use of virtual reality technologies to restore cognitive functions and quality of life: an application for cardiac patients with brain ischemia. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4):133-148. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-133-148 (In Russian)

13. Saeedi S., Ghazisaeedi M., Rezayi S. Applying game-based approaches for physical rehabilitation of poststroke patients: A systematic review. J Healthc Eng. 2021; 2021: 9928509. doi: 10.1155/2021/9928509.

14. Wenk N., Penalver-Andres J., Buetler K.A., Nef T., Müri R.M., Marchal-Crespo L. Effect of immersive visualization technologies on cognitive load, motivation, usability, and embodiment. Virtual Real. 2023; 27: 307-331. doi: 10.1007/s10055-021-00565-8.

15. Kamari M., Siqueira V., Bakare J., Sebastião E. Virtual

Reality Technology for Physical and Cognitive Function Rehabilitation in People With Multiple Sclerosis. Rehabil Res Pract. 2024;2024:2020263. doi: 10.1155/2024/2020263.

16. Liao Y.Y., Chen I.H., Lin Y.J., Chen Y., Hsu W.C. Effects of virtual reality-based physical and cognitive training on executive function and dual-task gait performance in older adults with mild cognitive impairment: A randomized control trial. Front Aging Neurosci. 2019; 11: 162. doi: 10.3389/fnagi.2019.00162.

17. Calabrò R.S., Naro A., Russo M., Leo A., De Luca R., Balletta T., Buda A., La Rosa G., Bramanti A., Bramanti P. The role of virtual reality in improving motor performance as revealed by EEG: a randomized clinical trial. J Neuroeng Rehabil. 2017;14(1):53. doi: 10.1186/s12984-017-0268-4.

18. Khoo S.Y., Lai W.H., On S.H., On Y.Y., Adam B.M., Law W.C., Ng B.H.S., Fong A.Y.Y., Anselm S.T. Resting-state electroencephalography (EEG) microstates of healthy individuals following mild sleep deprivation. Sci. Rep. 2024;14:16820. doi:10.1038/s41598-024-67902-0.

19. Lu H.Y., Ma Z.Z., Zhang J.P., Wu J.J., Zheng M.X., Hua X.Y., Xu J.G. Altered resting-state electroencephalogram microstate characteristics in stroke patients. J Integr Neurosci. 2024;23(9):176. doi: 10.31083/j.jin2309176.

20. Onatsu J., Vanninen R., JÄkÄlÄ P., Mustonen P., Pulkki K., Korhonen M., Hedman M., HÖglund K., Blennow K., Zetterberg H., Herukka S.K., Taina M. Tau, S100B and NSE as Blood Biomarkers in Acute Cerebrovascular Events. In Vivo. 2020;34(5):2577-2586. doi: 10.21873/invivo.12075.

21. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Moskin E.G., Kupriyanova D.S., Argunova Y.A., Pomeshkina S.A., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Beneficial Effects of a Short Course of Physical Prehabilitation on Neurophysiological Functioning and Neurovascular Biomarkers in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Front Aging Neurosci. 2021;13:699259. doi: 10.3389/fnagi.2021.699259.

22. Nicastri C.M., McFeeley B.M., Simon S.S., Ledreux A., Håkansson K., Granholm A.C., Mohammed A.H., Daffner K.R. BDNF mediates improvement in cognitive performance after computerized cognitive training in healthy older adults. Alzheimers Dement (N Y). 2022;8(1):e12337. doi: 10.1002/trc2.12337.

23. Gao L., Xie J., Zhang H., Zheng H., Zheng W., Pang C., Cai Y., Deng B. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes. BMC Geriatr. 2023;23(1):294. doi: 10.1186/s12877-023-03986-z.

24. Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Syrova I.D., Sosnina A.S., Kupriyanova D.S., Nagirnyak O.A., Barbarash O.L.Dynamics of neurophysiological parameters during cognitive rehabilitation with different dual-task exercises in cardiac patients: a pilot study. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021;14(3):171 178. doi: 10.17116/kardio202114031171 (In Russian)

25. Trubnikova O.A., Kagan E.S., Kupriyanova T.V., Maleva O.V., Argunova Y.A., Kukhareva I.N. Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;(1):112-121. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-112-121 (In Russian)

26. Juliano J.M., Schweighofer N., Liew S.L. Increased cognitive load in immersive virtual reality during visuomotor adaptation is associated with decreased long-term retention and context transfer. J Neuroeng Rehabil. 2022;19(1):106. doi: 10.1186/s12984-022-01084-6.

27. Sandri Heidner G., O'Connell C., Domire Z.J., Rider P., Mizelle C., Murray N.P. Concussed Neural Signature is Substantially Different than Fatigue Neural Signature in Non-concussed Controls. J Mot Behav. 2023;55(3):302-312. doi: 10.1080/00222895.2023.2194852.

28. Jeong S., Kim J., Lee J. The Differential Effects of Multisensory Attentional Cues on Task Performance in VR Depending on the Level of Cognitive Load and Cognitive Capacity. IEEE Trans Vis Comput Graph. 2024;30(5):2703-2712. doi: 10.1109/TVCG.2024.3372126.

29. Babiloni C., Barry R.J., Başar E., Blinowska K.J., Cichocki A., Drinkenburg W.H.I.M., Klimesch W., Knight R.T., Lopes da Silva F., Nunez P., Oostenveld R., Jeong J., Pascual-Marqui R., Valdes-Sosa P., Hallett M. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) - EEG research workgroup: Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. Clin Neurophysiol. 2020;131(1):285-307. doi: 10.1016/j.clinph.2019.06.234.

30. Soltani Zangbar H., Ghadiri T., Seyedi Vafaee M., Ebrahimi Kalan A., Fallahi S., Ghorbani M., Shahabi P. Theta Oscillations Through Hippocampal/Prefrontal Pathway: Importance in Cognitive Performances. Brain Connect. 2020;10(4):157-169. doi: 10.1089/brain.2019.0733.

31. Tarasova I.V., Kupriyanova D.S., Trubnikova O.A., Sosnina A.S., Syrova I.D., Kukhareva I.N., Maleva O.V., Ivanov S.V., Barbarash O.L. Impact of preoperative cognitive impairment on changes in electrical activity of the brain in patients undergoing combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(2):24-34. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-2-24-34 (In Russian)

32. Illman M., Laaksonen K., Jousmäki V., Forss N., Piitulainen H. Reproducibility of Rolandic beta rhythm modulation in MEG and EEG. J Neurophysiol. 2022;127(2):559-570. doi: 10.1152/jn.00267.2021.

33. Schutte I., Kenemans J.L., Schutter D.J.L.G. Resting-state theta/beta EEG ratio is associated with reward- and punishment-related reversal learning. Cogn Affect Behav Neurosci. 2017;17(4):754-763. doi: 10.3758/s13415-017-0510-3.

34. Marco-Pallarés J., Münte T.F., Rodríguez-Fornells A. The role of high-frequency oscillatory activity in reward processing and learning. Neurosci Biobehav Rev. 2015; 49:1-7. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.014.

35. Cassidy J.M., Wodeyar A., Wu J., Kaur K., Masuda A.K., Srinivasan R., Cramer S.C. Low-Frequency Oscillations Are a Biomarker of Injury and Recovery After Stroke. Stroke. 2020;51(5):1442-1450. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028932.

36. Tarasova I.V., Razumnikova O.A., Trubnikova O.A., Mezentsev Yu.A., Kupriyanova D.S., Barbarash O.L. Neurophysiological correlates of postoperative cognitive disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021;121(2):18 23. doi:10.17116/jnevro202112102118. (In Russian)

Для цитирования: *Трубникова О.А., Тарасова И.В., Кухарева И.Н., Куприянова Д.С., Горбатовская Е.Е., Соснина А.С., Темникова Т.Б., Ляпина И.Н. Изменения нейрофизиологических показателей и маркеров нейроваскулярной единицы у кардиохирургических пациентов под влиянием многозадачного тренинга в трехмерной среде. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 52-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-52-64*

To cite: *Trubnikova O.A., Tarasova I.V., Kukhareva I.N., Kupriyanova D.S., Gorbatovskaya E.E., Sosnina A.S., Temnikova T.B., Lyapina I.N. The changes in neurophysiological parameters and neurovascular unit markers in cardiac surgery patients under the influence of multitask training in a three-dimensional environment. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 52-64. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-52-64*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-65-72

ORIGINAL STUDIES

ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ЭТАНОЛОВОЙ СЕПТАЛЬНОЙ АБЛАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКИМ СУБАОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. Ганюков, А.И. Данилович, А.В. Евтушенко, Р.С. Тарасов

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

Основные положения

• Проанализированы исходные и госпитальные результаты пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, перенесших этаноловую септальную аблацию.

• Оценена возможность применения этаноловой септальной аблации наравне с «открытым» хирургическим лечением (по данным литературы).

Цель	Анализ случаев этаноловой септальной аблации (ЭСА) с оценкой исходного статуса пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), периоперационных данных и результатов госпитального периода, а также анализ эффективности и безопасности ЭСА в сравнении с миоэктомией выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) на основе данных мировой литературы.
Материалы и методы	С 2018 г. по сентябрь 2022 г. в НИИ КПССЗ выполнено 25 септальных этаноловых аблаций пациентам с ГКМП и обструкцией ВОЛЖ. Возможность выполнения процедуры основывалась на эхокардиографических (наличие обструкции ВОЛЖ с пиковым градиентом ≥ 50 мм рт. ст.) и ангиографических (отсутствие поражения коронарного русла и наличие септальных ветвей диаметром не менее 2 мм) данных. Вмешательство выполнялось только в случае «положительной» пробы с баллоном, т. е. снижения пикового градиента на 30% и более от исходного при раздувании баллона в целевой септальной ветви.
Результаты	Критерием успеха процедуры считали снижение пикового градиента ВОЛЖ более чем на 50% от исходного. В течение всего госпитального периода конечные точки (смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, компрометация кровотока по передней нисходящей артерии, имплантация постоянного электрокардиостимулятора) не были зарегистрированы, а временная кардиостимуляция потребовалась только в 2 (8%) случаях из-за преходящей АВ-блокады. По данным контрольной эхокардиографии пиковый градиент давления на ВОЛЖ в первые сутки составил 35 [10; 87] мм рт. ст., а на пятые сутки – 20 [8; 75] мм рт. ст.
Заключение	На основе собственных данных и данных литературы можно заключить, что ЭСА может быть методом выбора в лечении пациентов с ГКМП и демонстрирует сопоставимые с «открытым» вмешательством результаты. При этом отбор пациентов на ЭСА должен быть более тщательным и включать клинико-демографические показатели, а также данные эхо- и ангиографии.
Ключевые слова	Этаноловая септальная аблация • Гипертрофическая кардиомиопатия • Выводной отдел левого желудочка

Поступила в редакцию: *17.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *04.09.2024;* ***принята к печати:*** *11.10.2024*

Для корреспонденции: *Арина Игоревна Данилович, arishok25@mail.ru; адрес: бульвар им. акад. Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Arina I. Danilovich, arishok25@mail.ru, address: 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

IN-HOSPITAL OUTCOMES OF ALCOHOL SEPTAL ABLATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTROPHIC SUBAORTIC STENOSIS: RESULTS OF A SINGLE CENTER STUDY

V.I. Ganyukov, A.I. Danilovich, A.V. Evtushenko, R.S. Tarasov

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

Highlights

• The review is devoted to the analysis of baseline and in-hospital outcomes of patients with hypertrophic cardiomyopathy after alcohol septal ablation.

• The results showed that efficacy and safety of alcohol septal ablation in the treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy is comparable to surgical myectomy of the left ventricular outflow tract.

Aim	To analyze cases of patients undergoing alcohol septal ablation (ASA) at the Research Institute, assessing patients' baseline status, perioperative data and in-hospital outcomes, and to prove that efficacy and safety of ASA in the treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is comparable to surgical myectomy of the left ventricular outflow tract (LVOT) taking into account the available literature data.
Methods	The study included 25 patients with HCM and LVOT obstruction who underwent ASA at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases between 2018 and September 2022. The feasibility of the procedure was based on echocardiographic (LVOT obstruction with peak gradient ≥ 50 mm Hg) and angiographic data (absence of coronary bed lesions, and presence of septal branches with diameter of at least 2 mm). The intervention was performed only in case of a "positive" balloon test, i.e. peak gradient decrease by 30% or more compared to baseline during balloon inflation in the target septal branch.
Results	We considered the decrease of LVOT peak gradient by more than 50% compared to baseline to be a success criterion of the procedure. In in-hospital setting there were no endpoints (death, stroke, blockage of left anterior descending artery, permanent pacemaker implantation), and temporary cardiac pacing was required only in 2 cases (8%) due to transient AV blockade. The echocardiography showed that the peak LVOT pressure gradient was 35 [10; 87] mmHg on the 1st day, and 20 [8; 75] mmHg on the 5th day.
Conclusion	The findings and the experience of other clinics proved that ASA can be used in the treatment of patients with HCM and is comparable to surgical myectomy in terms of efficacy. However, patient selection for ASA should be thorough and include clinical and demographic indicators, and echocardiography and angiography data.
Keywords	Alcohol septal ablation • Hypertrophic cardiomyopathy • Left ventricular outflow tract

Received: *17.08.2024;* ***received in revised form:*** *04.09.2024;* ***accepted:*** *11.10.2024*

Список сокращений

АВ-блокада	–	атриовентрикулярная блокада	МЖП	–	межжелудочковая перегородка
ВОЛЖ	–	выводной отдел левого желудочка	ПНА	–	передняя нисходящая артерия
ГКМП	–	гипертрофическая кардиомиопатия	ЭСА	–	этаноловая септальная аблация
ЛЖ	–	левый желудочек			

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – врожденное или приобретенное заболевание, характеризующееся выраженной гипертрофией миокарда желудочков с диастолической дисфункцией, но без увеличенной постнагрузки. В последние годы частота манифестации данной патологии повсеместно значительно увеличилась независимо от пола и возраста пациентов. По некоторым источникам, распространенность в популяции составляет 1:500 [1].

Основными клиническими проявлениями

ГКМП является стенокардия, одышка, нарушение ритма сердца, синкопальные состояния и повышенная утомляемость. Основным фактором в оценке тяжести заболевания считается величина пикового градиента давления в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) [2].

Медикаментозная терапия при ГКМП основывается преимущественно на устранении симптомов заболевания и не решает проблему радикально, при этом 10% пациентов и вовсе не поддаются медикаментозной терапии. Наиболее эффективными методами лечения пациентов с данной патологией являются этаноловая септальная аблация (ЭСА) (класс доказательности 1В) и «открытая» миоэктомия выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) [3]. Оба этих метода распространены в практической хирургии и выполняются на сегодняшний день в равном соотношении. Однако каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, поэтому определение тактики лечения таких больных должна осуществлять мультидисциплинарная команда, состоящая из кардиолога, кардиохирурга, врача по рентгенэндоваскулярной диагностике и специалиста по функциональной диагностике [4]. Этаноловая септальная аблация наиболее предпочтительна для пациентов с уже перенесенными кардиохирургическими операциями, старческого возраста или с тяжелой сопутствующей патологией, значительно повышающей риски «открытого» оперативного вмешательства. В то же время «открытая» миоэктомия ВОЛЖ считается методом выбора лечения у пациентов с тонкой межжелудочковой перегородкой (МЖП) (≤ 16 мм) и неблагоприятной коронарной анатомией [5].

Этаноловая септальная аблация предложена в 1980 г. как альтернативный метод лечения обструкции ЛЖ с благоприятными клиническими и ангиографическими результатами. Оригинальная методика выполнения данной процедуры описана в 1989 г. и применяется до сих пор [6, 7]. Одним из преимуществ процедуры является не только малоинвазивность вмешательства, но и возможность достоверно оценить результат процедуры еще до ее завершения с помощью инвазивного измерения пикового градиента катетером PigTail 5F, который располагается в области верхушки ЛЖ [8]. Однако остаются риски компрометации кровотока по передней нисходящей артерии (ПНА), развития нарушений проводимости (полной или частичной атриовентрикулярной блокады (АВ-блокады), а также затруднения в идентификации целевой септальной ветви и развития некротического повреждения миокарда, связанного с нецелевым введением этанола.

Несмотря на то что процедура описана более 40 лет назад и обладает высокой эффективностью, а методика выполнения проста и не требует больших затрат расходного материала, ЭСА выполняется всего в 15 медицинских центрах России (по данным на 2021 г.) [9].

Цель представленной работы – анализ случаев ЭСА с оценкой исходного статуса пациентов с ГКМП, периоперационных данных и результатов госпитального периода, а также изучение эффективности и безопасности ЭСА в сравнении с миоэктомией ВОЛЖ на основе данных мировой литературы.

Материалы и методы

В отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово) в период с 2018 по сентябрь 2022 г. выполнено 25 септальных этаноловых аблаций пациентам с гипертрофической кардиомиопатией и обструкцией ВОЛЖ. Возможность выполнения процедуры основывалась на эхокардиографических (наличие обструкции ВОЛЖ с пиковым градиентом ≥ 50 мм рт. ст.) и ангиографических (отсутствие поражения коронарного русла, наличие септальных ветвей диаметром не менее 2 мм) данных. Вмешательство выполнялось только в случае «положительной» пробы с баллоном, т. е. снижения пикового градиента на 30% и более от исходного при раздувании баллона в целевой септальной ветви.

Процедура этаноловой септальной аблации заключается в некротизации гипертрофированного участка МЖП с помощью введения этанола в кровоснабжающую ее ветвь с целью стойкого снижения градиента [6].

Исходно детально оценивался клинический, анатомо-ангиографический, эхокардиографический и периоперационный статус пациентов. В госпитальном периоде проанализированы такие конечные точки, как смерть, компрометация кровотока по ПНА, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма, потребовавшие временной или постоянной электрокардиостимуляции. Успехом процедуры считали снижение пикового градиента ВОЛЖ на 50% и более интраоперационно и в последующие периоды наблюдения.

Полученные результаты обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательные статистические данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей, Me [25%; 75%], для количественных переменных, в виде частоты встречаемости, n (%), для качественных.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 61,5 [43; 80] года, превалировали лица женского пола. Подробная клинико-демографическая и эхокардиогра-

фическая характеристика больных представлена в табл. 1 и 2.

В 100% случаев использован билатеральный доступ (правая и левая лучевые артерии). У всех пациентов для заведения баллон была выбрана одна септальная ветвь, а в двух случаях одна и две септальные ветви. У 25 (83,3%) пациентов проба с баллоном оказалась «положительной», т. е. пиковый градиент снизился на 30% и более от исходного при раздувании баллона в септальной ветви, поэтому процедура этаноловой септальной абляции была выполнена только им. В 2 (8%) случаях после вмешательства сохранялся кровоток TIMI 3 по септальной ветви. В табл. 3 представлены периоперационные данные больных.

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, перенесших спиртовую септальную абляцию
Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients who underwent alcohol septal ablation

Показатель / Parameter	n = 30	%
Мужчины / Men	12	40
Женщины / Women	18	60
Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic cardiomyopathy	30	100
Синдром стенокардии / Angina pectoris	21	70
Синдром одышки / Shortness of breath	13	43,3
Синдром нарушения ритма / Cardiac rhythm disturbance	16	53,3
Синдром утомляемости / Fatigue syndrome	3	10
Синкопальные состояния / Syncope	2	6,7
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	I – 5 IIA – 22 IIБ – 3	16,7 73,3 10
ПИКС / PICS	2	6,67
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	27	90
ОНМК / Stroke	1	3,33
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	3	10
ХОБЛ / COPD	1	3,33
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	3A – 3 3Б – 1	10 3,33
Реваскуляризация в анамнезе / History of revascularization	ЧКВ / PCI – 4 АКШ / CABG – 1	13,3 3,33
Любое поражение коронарных артерий / Any coronary artery lesion	5	16,67

Примечания: *АКШ – аортокоронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*
Note: *CABG – coronary artery bypass surgery; PCI – percutaneous coronary intervention; PICS – Postinfarction cardiosclerosis.*

В течение всего госпитального периода конечные точки (смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, компрометация кровотока по ПНА, имплантация постоянного электрокардиостимулятора) не были зафиксированы, а временная кардиостимуляция потребовалась только в 2 (8%) случаях из-за преходящей АВ-блокады. По данным контрольной эхокардиографии пиковый градиент давления на ВОЛЖ в первые сутки составил 35 [10; 87] мм рт. ст., на пяте сутки – 20 [8; 75] мм рт. ст. У 1 (4%) пациента

Таблица 2. Исходная эхокардиографическая картина пациентов, перенесших спиртовую септальную абляцию
Table 2. Baseline echocardiographic picture of patients who underwent alcohol septal ablation

Показатели эхокардиографии / Echocardiographic indicators	Me [25%; 75%]
Фракция выброса / Ejection fraction	66,5 [61; 81]
Толщина МЖП, мм / Thickness of the IVS, mm	18 [13; 27]
Толщина ЛЖ, мм / Thickness of the LV, mm	16 [12; 21]
Толщина МЖП в области ВОЛЖ, мм / Thickness of the IVS in area of LVOT, mm	20 [15; 27]
КДО ЛЖ, мл / LV EDV, mL	127 [70; 224]
КСО ЛЖ, мл / LV ESV, mL	44 [16; 70]
Исходный пиковый градиент давления ВОЛЖ, мм рт. ст. / LVOT baseline peak pressure gradient, mmHg	82 [24; 140]

Примечания: *ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка.*
Note: *EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; IVS – interventricular septum; LV – Left ventricular; LVOT – left ventricle outflow tract.*

Таблица 3. Периоперационные данные пациентов, перенесших спиртовую септальную абляцию
Table 3. Perioperative data of patients who underwent alcohol septal ablation

Показатели эхокардиографии / Echocardiography indicators	Me [25%; 75%]
Исходный инвазивный пиковый градиент давления ВОЛЖ, мм рт. ст. / LVOT baseline invasive peak pressure gradient, mmHg	83 [40; 242]
Диаметр септальной ветви, мм / Diameter of the septal branch, mm	2 [1; 2,5]
Диаметр баллона, мм / Balloon diameter, mm	2,5 [1,5; 3]
Длина баллона, мм / Balloon length, mm	8 [8; 8]
Количество 0,96% спирта, мл / Amount of 0.96% alcohol, mL	1,5 [1; 4]
Время введения спирта, мин / Alcohol injection time, min	5 [3; 10]
Инвазивный пиковый градиент давления ВОЛЖ после процедуры, мм рт. ст. / LVOT invasive peak pressure gradient after the procedure, mmHg	15 [1; 100]
Пиковый градиент давления ВОЛЖ после процедуры по данным эхокардиографии, мм рт. ст. / Peak blood pressure gradient after LVOT echocardiography procedure, mmHg	20 [5; 80]

Примечания: *ВОЛЖ – выводной отдел левого желудочка.*
Note: *LVOT – left ventricle outflow tract.*

проведенное вмешательство оказалось неуспешным, так как инвазивный пиковый градиент незначительно снизился от исходного, несмотря на «положительную» пробу с баллоном. Более подробная характеристика представлена в табл. 4.

Обсуждение

С учетом клинико-демографических показателей, а также данных эхо- и ангиографии среди больных, отобранных на ЭСА, превалировали лица женского пола со средним возрастом 61,5 года (60%), все пациенты имели гипертрофическую кардиомиопатию, 70% пациентов – синдром стенокардии, более 40% больных – синдром одышки, более 50% лиц страдали синдромом нарушения ритма. Артериальная гипертензия зарегистрирована в 90% случаев, хроническая сердечная недостаточность IIA класса – в более 70% случаев. У всех пациентов ФВ была в пределах нормы, исходный пиковый градиент ВОЛЖ составил 82 мм рт. ст., средняя толщина МЖП ВОЛЖ – 20 мм. У всех пациентов при проведении контрольной коронарографии не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, обозначена целевая септальная ветвь, которая не имела раннего деления, а ее диаметр был 2 мм и более. Критерием успеха процедуры мы считали снижение пикового градиента ВОЛЖ более чем на 50% от исходного.

Таблица 4. Госпитальные исходы пациентов, перенесших спиртовую септальную абляцию
Table 4. In-hospital outcomes of patients after alcohol septal ablation

Показатель / Parameter	n = 25	%
Успех процедуры / Success of the procedure	24	96
Смерть / Death	0	0
ОНМК / Stroke	0	0
Компрометация кровотока по ПНА / Blockage of left anterior descending artery	0	0
Гематома места пункции / Hematoma over the puncture site	0	0
Синдром стенокардии / Angina pectoris	2	8
Синдром одышки / Shortness of breath	3	12
Нарушения ритма / Cardiac rhythm disturbances	7	28
Нарушения проводимости / Cardiac conduction disturbances	5	20
Синдром утомляемости / Fatigue syndrome	0	0
Синкопальные состояния / Syncope	0	0
Электрокардиостимуляция / Cardiac pacing	Нет / No – 23 Временная / Temporary – 2 Постоянная / Permanent – 0	92 8 0

Примечание: *ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПНА – передняя нисходящая артерия.*

Одна из работ М.Г. Каштанова и соавт. посвящена отбору пациентов для проведения ЭСА. Согласно полученным данным, клинические проявления (сердечная недостаточность III–IV класса по NYHA, боли в грудной клетке без субстрата для реваскуляризации, обмороки и предобморочные состояния), анатомически пригодная для процедуры септальная ветвь (наиболее проксимальное положение к базальным отделам, диаметр более 0,5 мм, отсутствие раннего деления), а также данные эхокардиографии (наличие гипертрофии выводного тракта ЛЖ, пиковый градиент ВОЛЖ более 50 мм рт. ст., толщина МЖП 15–30 мм), служат показаниями для выполнения ЭСА [10]. Наличие по данным электрокардиографии блокады левой ножки пучка Гиса является относительным противопоказанием для выполнения процедуры ЭСА.

Согласно данным P. Sorajja и коллег (клиника Майо), пациенты, перенесшие ЭСА и имевшие три фактора (возраст более 65 лет, пиковый градиент выводного тракта ЛЖ менее 100 мм и толщина перегородки менее или равная 18 мм), демонстрировали лучшую выживаемость и свободу от симптомов. Критерием успеха процедуры авторы считали снижение пикового градиента на 80% от исходного [11]. M. Lu и соавт. считали критерием успеха редукцию пикового градиента ВОЛЖ на 50% в покое и при нагрузке [12]. M.K. Jensen и коллеги показали важность значения толщины МЖП, продемонстрировав 5-кратное увеличение смертности пациентов с показателем более 24 мм после ЭСА [13].

Применение билатерального лучевого доступа позволяет выполнять мониторинг инвазивного давления и оценивать изменения градиента ВОЛЖ. Лучевой доступ на протяжении многих лет является приоритетным в эндоваскулярной хирургии: отвечает всем качественно-количественным требованиям и имеет преимущества перед бедренным доступом, такие как меньшая частота кровотечений, ранняя активизации, упрощенная процедура гемостаза, а также наибольший комфорт для пациента [14, 15].

С 2018 г. в НИИ КПССЗ (Кемерово) всего 30 пациентам была рекомендована ЭСА, однако только 25 из них проведена процедура. В указанных случаях причиной отказа в проведении вмешательства стала «отрицательная» проба с баллоном: при раздувании баллона в целевой септальной ветви мы не получили снижение пикового градиента на ВОЛЖ или его снижение составило менее 30% от исходного.

А.Г. Осиева и соавт. помимо пробы с баллоном отметили, что причиной отказа от процедуры может быть отсутствие оптимальной септальной ветви (при контрастировании окрашивается правая

часть МЖП) или ее раннее деление. Также толщина МЖП менее 16 мм признана противопоказанием к проведению ЭСА, что связано с высоким риском развития перфорации и появлением дефекта [5]. В то же время толщина перегородки более 30 мм сопряжена с высоким риском неуспеха ЭСА – в таких случаях рекомендуется отдать предпочтение «открытой» миоэктомии [16].

Согласно литературным источникам, частота летальности в раннем госпитальном периоде составляет не более 1,5% и сопряжена с развитием таких грозных осложнений, как диссекция ПНА, фибрилляция желудочков, тампонада сердца и кардиогенный шок. По данным Американской ассоциации сердца (2020 г.), данный показатель составляет менее 1% [3].

Наиболее частым осложнением ЭСА становится полная АВ-блокада, которая требует временной или постоянной кардиостимуляции (встречается в 10% случаев), а предикторами ее развития может быть блокада левой ножки пучка Гиса или АВ-блокада I степени [5].

В работе Р.А. Найденова и соавт. при сравнении пациентов, перенесших миоэктомию и ЭСА, лучшие результаты зарегистрированы в группе «открытого» вмешательства: отсутствие летальности (0 против 5,26%), более низкая частота имплантации электрокардиостимулятора (5,26 против 23,68% соответственно) и общая частота осложнений (ниже в 4,1 раза) [16]. Согласно некоторым данным, риск летальности после процедуры ЭСА составляет не более 1,4–3,8% и чаще всего причиной становятся жизнеугрожающие нарушения ритма. А.Д. Майстренко и коллеги на основе мультифокального анализа определили независимые предикторы подобных осложнений: женский пол, болюсное введение этанола, аблация более чем одной септальной ветви, исходная полная блокада предсердно-желудочкового пучка и АВ-блокада I степени [17]. В представленном нами исследовании смерть, компрометация кровотока по ПНА, острое нарушение мозгового кровообращения за весь период госпитального наблюдения не зарегистрированы. Лишь в двух случаях развилась преходящая АВ-блокада, потребовавшая временной электрокардиостимуляции.

Несмотря на то что ЭСА не уступает «открытой» миоэктомии в эффективности лечения ГКМП и частоте осложнений, удельный вес выполнения процедуры в России в 2020 г. составил всего 14,7%, а из более чем четырехсот медицинских центров, располагающих рентгенэндоваскулярными методами лечения, ее выполняют лишь в 15 [9].

Заключение

С учетом полученных нами данных и данных литературы можно заключить, что ЭСА может быть методом выбора при лечении пациентов с ГКМП и демонстрирует сопоставимые с «открытым» вмешательством результаты. При этом отбор пациентов на ЭСА должен быть более тщательным и включать клинико-демографические показатели, а также данные эхо- и ангиографии. Низкая частота и тяжесть осложнений в госпитальном периоде указывает на возможность более широкого внедрения ЭСА в клиническую практику лечения больных ГКМП.

Конфликт интересов

В.И. Ганюков входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.И. Данилович заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко 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

Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук заведующий отделом хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Данилович Арина Игоревна, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

Евтушенко Алексей Валерьевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного

Author Information Form

Ganyukov Vladimir I., PhD, Head of the Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9704-7678

Danilovich Arina I., PhD, Endovascular Diagnostics and Treatment Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9894-8224

Evtushenko Alexey V., PhD, Head of the Laboratory of Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Тарасов Роман Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент заведующий лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3882-709X

for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8475-4667

Tarasov Roman S., PhD, Associate Professor, Head of the Laboratory of Endovascular and Reconstructive Surgery of the Heart and Blood Vessels, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3882-709X

Вклад авторов в статью

ГВИ – вклад в концепцию и дизайн 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

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

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

Author Contribution Statement

GVI – contribution to the concept and design of the study, 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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Захарьян Е.А., Салиева Г.М., Терземан И.Е. Гипертрофическая кардиомиопатия: современный взгляд на вопросы диагностики и ведения пациентов (обзор). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022; 37(2): 35–40. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40

2. Осиев А.Г., Мироненко С.П., Малетина И.П., Чернявский А.М. Клиническая оценка эффективности транскатетерной септальной аблации при гипертрофической кардиомиопатии. Патология кровообращения. 2007; 4: 66-68.

3. Будагаев С.А., Афанасьев А.В., Богачев-Прокофьев А.В., Залесов А.С., Овчаров М.А. Рекомендации Американской ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологии 2020 года по диагностике и лечению пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: что нового? Патология кровообращения и кардиохирургия. 2021; 25(2): 108-115. doi:10.21688/1681-3472-2021-2-108-115

4. Каштанов М.Г., Чернышев С.Д., Кардапольцев Л.В., Бердников С.В., Идов Э.М. Этаноловая септальная аблация в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: отбор пациентов и рациональность ее применения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(1): 104-116. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-104-116.

5. Осиев А. Г., Гегенава Б. Б., Палеев Ф. Н., Григорьева Н. М. Спиртовая септальная аблация межжелудочковой перегородки с контрастным эхокардиографическим контролем. Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 122–127. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-122-1

6. Brugada P., de Swart H., Smeets J.L., Wellens H.J. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia. Circulation. 1989; 79: 475-482. doi: 10.1161/01.cir.79.3.475.

7. Осиев А.Г., Верещагин М.А., Малетина И.В., Караськов А.М. Применение транскатетерной спиртовой редукции первой септальной ветви в лечении гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Интервенционная кардиология. 2006; 11: 48-51.

8. N Lakkis, N Kleiman, D Killip, W H Spencer 3rd. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alternative therapeutic options. Clin Cardiol. 1997; 20(5): 417-418. doi:10.1002/clc.4960200503.

9. Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации - 2021 год. Эндоваскулярная хирургия. 2022: 9. doi:10.24183/2409-4080

10. Каштанов М.Г., Чернышев С.Д., Кардапольцев Л.В., Бердников С.В., Идов Э.М. Этаноловая септальная аблация в лечении обструктивной гипертрофической кардиомиопатии: отбор пациентов и рациональность ее применения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(1): 104-116. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-104-116

11. Sorajja P., Binder J., Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr., Rihal C.S., Gersh B.J., Bresnahan J.F., Ommen S.R. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 81(1): 58-67. doi: 10.1002/ccd.24328

12. Lu M., Du H., Gao Z., Song L., Cheng H., Zhang Y., Yin G., Chen X., Ling J., Jiang Y., Wang H., Li J., Huang J., He Z., Zhao S. Predictors of outcome after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging study. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(3). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002675

13. Jensen M.K., Jacobsson L., Almaas V., van Buuren F., Hansen P.R., Hansen T.F., Aakhus S., Eriksson M.J., Bundgaard H., Faber L. Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal alation in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214

14. Коротких А.В., Бабунашвили А.М. Дистальный лучевой доступ – современные тенденции. Эндоваскулярная хирургия. 2021; 8(2): 135–43. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-135-143

15. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

16. Найденов Р.А., Кретов Е.И., Байструков В.И., Крестьянинов О.В., Ибрагимов Р.У., Прохорихин А.А., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д., Обединская Н.Р., Бирюков А.В., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Оценка безопасности и эффективности миоэктомии по Morrow и спиртовой редукции миокарда у пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией: пилотное рандомизированное контролируемое исследование. 2016; 20(3): 42-53. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-42-53

17. Майстренко А.Д., Гурщенков А.В., Паскарь Н.С., А. В. Пахомов, Сухова И.В., Гордеев М.Л. Современное состояние проблемы хирургического лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2013; 2(2): 82-87.

REFERENCES

1. Zakharyan E.A., Salieva G.M., Terzeman I.E. Hypertrophic cardiomyopathy: modern view on the issues of diagnosis and management of patients (review). Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022; 37(2): 35-40. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-35-40 (In Russian)]

2. Osiev A.G., Mironenko S.P., Maletina I.P., Cherniavsky A.M. Clinical evaluation of transcatheter septal ablation efficiency in hypertrophic cardiomyopathy. Circulatory Pathology. 2007; 4: 66-68. (In Russian)

3. Budagaev S.A., Afanasyev A.V., Bogachev-Prokofyev A.V., Zalesov A.S., Ovcharov M.A. American Heart Association/ American College of Cardiology 2020 recommendations on diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: what is new? Circulatory Pathology and Cardiac Surgery. 2021; 25(2): 108-115. doi:10.21688/1681-3472-2021-2-108-115 (In Russian)

4. Kashtanov M.G., Chernyshev S.D., Kardapoltsev L.V., Berdnikov S.V., Idov E.M. Ethanol septal ablation in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: patient selection and rationality of its application. Circulatory Pathology and Cardiac Surgery. 2017; 21(1): 104-116. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-104-116. (In Russian)

5. Osiev A. G., Gegenava B.B., Paleev F.N., Grigoryeva N.M. Alcohol septal ablation of the interventricular septum with contrast echocardiographic control. Russian Journal of Cardiology 2017, 8 (148): 122-127. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-122-127 (In Russian)

6. Brugada P., de Swart H., Smeets J.L., Wellens H.J. Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia. Circulation. 1989; 79: 475-482. doi: 10.1161/01.cir.79.3.475.

7. Osiev A.G., Vereshchagin M.A., Maletina I.V., Karaskov A.M. Application of transcatheter alcohol reduction of the first septal branch in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Interventional Cardiology. 2006; 11: 48-51. (In Russian)

8. N Lakkis, N Kleiman, D Killip, W H Spencer 3rd. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alternative therapeutic options. Clin Cardiol. 1997; 20(5): 417-418. doi:10.1002/clc.4960200503.

9. Alekian B.G. Endovascular Diagnostics and Treatment of Heart and Vascular Diseases in the Russian Federation - 2021. Endovascular Surgery. 2022: 9. doi:10.24183/2409-4080 (In Russian)

10. Kashtanov M.G., Chernyshev S.D., Kardapoltsev L.V., Berdnikov S.V., Idov E.M. Ethanol septal ablation in the treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy: patient selection and rationality of its application. Circulatory Pathology and Cardiac Surgery. 2017; 21(1): 104-116. doi:10.21688/1681-3472-2017-1-104-116 (In Russian)

11. Sorajja P., Binder J., Nishimura R.A., Holmes D.R. Jr., Rihal C.S., Gersh B.J., Bresnahan J.F., Ommen S.R. Predictors of an optimal clinical outcome with alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Catheter Cardiovasc Interv. 2013; 81(1): 58-67. doi: 10.1002/ccd.24328

12. Lu M., Du H., Gao Z., Song L., Cheng H., Zhang Y., Yin G., Chen X., Ling J., Jiang Y., Wang H., Li J., Huang J., He Z., Zhao S. Predictors of outcome after alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: an echocardiography and cardiovascular magnetic resonance imaging study. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(3). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002675

13. Jensen M.K., Jacobsson L., Almaas V., van Buuren F., Hansen P.R., Hansen T.F., Aakhus S., Eriksson M.J., Bundgaard H., Faber L. Influence of septal thickness on the clinical outcome after alcohol septal alation in hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9(6). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003214

14. Korotkikh A.V., Babunashvili A.M. Distal radial access - current trends. Endovascular Surgery. 2021; 8(2): 135-43. doi:10.24183/2409-4080-2021-8-2-135-143 (In Russian)

15. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Jüni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394..

16. Naidenov R.A., Kretov E.I., Baistrukov V.I., Krestyaninov O.V., Ibragimov R.U., Prokhorikhin A.A., Naryshkin I.A., Zubarev D.D., Obedinskaya N.R., Biryukov A.V., Pokushalov E.A, Romanov A.B. Evaluation of safety and efficacy of myoectomy by Morrow and alcohol myocardial reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot randomized controlled trial. 2016; 20(3): 42-53. doi:10.21688-1681-3472-2016-3-42-53 (In Russian)

17. Maistrenko A.D., Gurschenkov A.V., Paskar N.S., Pakhomov A.V., Sukhova I.V., Gordeev M.L. Current state of the problem of surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Grekov's Bulletin of Surgery. 2013; 2(2): 82-87. (In Russian)

Для цитирования: *Ганюков В.И., Данилович А.И., Евтушенко А.В., Тарасов Р.С. Госпитальные исходы этаноловой септальной абляции в лечении пациентов с гипертрофическим субаортальным стенозом: результаты одноцентрового исследования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 65-72. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-65-72*

To cite: *Ganyukov V.I., Danilovich A.I., Evtushenko A.V., Tarasov R.S. In-hospital outcomes of alcohol septal ablation in the treatment of patients with hypertrophic subaortic stenosis: results of a single center study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 65-72. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-65-72*

УДК 577
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-73-87

ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРАКТОМА АРТЕРИО-АРТЕРИАЛЬНОГО КОНТИНУУМА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ «КОНДУИТ – АРТЕРИЯ» В ХОДЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ *IN SILICO*

А.В. Фролов

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

ORIGINAL STUDIES

Основные положения

• Морфофункциональная система «кондуит – артерия», как хирургическое соединение между шунтом и коронарной артерией, существует в двух вариантах: артерио-артериальном и венозно-артериальном континууме.

• Наиболее эффективные результаты демонстрирует аутоартериальное коронарное шунтирование, в основе которого лежит использование в качестве шунтов собственных артерий человека.

• Исследуемый интерактом эндотелия двух соединяемых сосудов в артерио-артериальном континууме позволяет фундаментально обосновывать высокую эффективность такого вида шунтирования.

Актуальность	Изменения в шунте и коронарной артерии (КА) морфофункциональной системы «кондуит – артерия», приводящие к неудовлетворительным клиническим результатам коронарного шунтирования в отдаленном периоде, зачастую определяются дисфункцией эндотелия. Данный патологический процесс может быть менее выражен при использовании аутоартериальных кондуитов, поскольку соединение одной артерии с другой связано с большим количеством схожих категорий протеома и транскриптома эндотелиальных клеток (ЭК) этих сосудов. Вместе с тем остается неясным, что представляет собой интерактом данного соединения, в основе которого лежит взаимодействие дифференциально экспрессируемых генов и белков, отражающих структурно-функциональную гетерогенность различных ЭК и способных влиять на биологическую конгруэнтность артерио-артериального континуума.
Цель	Охарактеризовать интерактом ЭК КА и внутренней грудной артерии (ВГА) для оценки биологической конгруэнтности артерио-артериального континуума.
Материалы и методы	В исследовании использованы коммерческие культуры первичных ЭК КА и ВГА человека. Оценка физиологической экспрессии проведена посредством транскриптомного и протеомного профилирования при помощи полнотранскриптомного секвенирования и жидкостной хромато-масс-спектрометрии соответственно. Массивы транскриптомных и протеомных данных исследованы путем биоинформатического анализа с использованием баз данных Gene Ontology, Reactome, UniProtKB и KEGG. Для оценки интерактома выполнено компьютерное моделирование *in silico* и дана его характеристика.
Результаты	Большинство категорий взаимодействия по типу «белок-белок» и «ген-ген» в ЭК КА и ВГА оказались ответственны за структурное и функциональное поддержание эндотелиального монослоя и базальной мембраны. Это выражалось в таких категориях, как межклеточные соединения (плотные, якорные, фокальные, щелевидные контакты, сборка клеточных контактов, соединение клетки и субстрата), адгезия клеток (клеточная адгезия, межклеточная адгезия и ее регуляция) и матрикса (соединение клетки и матрикса, контакт клетки с матриксом). Кроме этого, такие взаимодействия были связаны с образованием сосудов (морфогенез и развитие сосудов, ангиогенез, регуляция ангиогенеза, прорастающий ангиогенез, сигнальный путь VEGF, регуляция продукции VEGF, транскрипция и трансляция пре-NOTCH, передача сигналов NOTCH), пролиферацией ЭК (развитие, дифференциация и миграция ЭК), образованием эластических волокон (молекулы, ассоциированные

Для корреспонденции: *Алексей Витальевич Фролов, kjerne@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Alexey V. Frolov, kjerne@yandex.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

	с эластическими волокнами, формирование эластических волокон, сборка эластических волокон), биосинтезом NO и его регуляцией (стимулирование NO-гуанилатциклазы, передача сигнала, опосредованная NO, регуляция процесса биосинтеза NOS, регуляция активности NOS).
Заключение	Набор данных о взаимодействии дифференциально экспрессируемых белков и генов ЭК КА и ЭК ВГА характеризуется значительным обогащением путей артериального гомеостаза за счет когерентного структурно-функционального эффекта контактирующих гетерогенных клеток и синергичным влиянием на эндотелиальный фенотип, что, вероятно, поддерживает биологическую конгруэнтность артерио-артериального континуума морфофункциональной системы «кондуит – артерия» длительное время, определяя высокую эффективность аутоартериального коронарного шунтирования.
Ключевые слова	Артериальные эндотелиальные клетки • Интерактом • Морфофункциональная система «кондуит – артерия» • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: *05.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *23.08.2024;* ***принята к печати:*** *16.09.2024*

INTERACTOME CHARACTERISTICS OF MORPHOFUNCTIONAL SYSTEM CONDUIT-ATERY ARTERIO-ARTERIAL CONTINUUM DURING IN MODELING *IN SILICO*

A.V. Frolov

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

Highlights

• The morphofunctional conduit-artery system as a surgical connection between the bypass graft and the coronary artery exists in two forms – arterio-arterial and venous-arterial continuum.

• Coronary artery bypass grafting with autogenous arterial grafts shows the most effective results, this technique relies on the use of patient`s arteries as bypass grafts.

• The studied interactome of the endothelium of two connected vessels in the arterio-arterial continuum provides a fundamental justification of the high efficiency of this type of bypass.

Background	Alterations in conduits and coronary arteries, which lead to the unacceptable frequency of major adverse cardiovascular events after coronary artery bypass graft surgery, are often determined by endothelial dysfunction. This pathological process may be less pronounced when using autogenous arterial grafts, since the connection of one artery to another is associated with a large number of similar categories of proteome and transcriptome of endothelial cells (EC) of these vessels. At the same time, it remains unclear what constitutes the interactome of this compound, which is based on the interaction of differentially expressed genes and proteins that reflect the structural and functional heterogeneity of various ECs and can influence the biological congruence of the arterio-arterial continuum.
Aim	To characterize an interactome of human coronary artery ECs (HCAEC) and human internal thoracic artery ECs (HITAEC) for biological congruence of arterio-arterial continuum assessment.
Methods	The study involved commercial culture of human primary HCAEC and HITAEC. Physiological expression was evaluated by transcriptomic and proteomic profiling using RNA sequencing and ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry, respectively. Bioinformatics analysis of transcriptomic and proteomic data was conducted using the Gene Ontology, Reactome, UniProtKB, and KEGG databases. Interactome was analyzed and characterized during modeling in silico.
Results	Most of the protein-protein and gene-gene interaction categories in HCAEC and HITAEC were responsible for the structural and functional maintenance of the endothelial monolayer and basement membrane. This was expressed in such categories as intercellular junctions (tight, anchor, focal, gap junctions, cell junction

assembly, cell-substrate junction), cell adhesion (cell and intercellular adhesion and its regulation) and matrix (cell-matrix junction, cell-matrix contact). Moreover, such interactions have been associated with vascular formation (vascular morphogenesis and development, angiogenesis, regulation of angiogenesis, sprouting angiogenesis, VEGF signaling pathway, regulation of VEGF production, transcription and translation of pre-NOTCH, NOTCH signaling), EC proliferation (development, differentiation and migration of EC), formation of elastic fibers (molecules associated with elastic fibers, formation of elastic fibers, assembly of elastic fibers), NO biosynthesis and its regulation (stimulation of NO guanylate cyclase, NO-mediated signal transduction, regulation of the NOS biosynthesis process, regulation of NOS activity).

Conclusion Datasets associated with interactions between differentially expressed proteins and genes of HCAEC and HITAEC are characterized by significant enrichment of arterial homeostasis pathways due to heterogenic cells` coherent structural and functional effects upon contact and synergetic impact on endothelial phenotype, which could possibly be keeping the biological congruence of arterio-arterial continuum in the morphofunctional conduit-artery system for a long time period and thus determine high effectiveness of coronary artery bypass grafting with autogenous arterial grafts.

Keywords Arterial endothelial cells • Interactome • Morphofuncional conduit-artery system • Coronary artery bypass grafting

Received: *05.07.2024;* ***received in revised form:*** *23.08.2024;* ***accepted:*** *16.09.2024*

Список сокращений

ВГА – внутренняя грудная артерия
ДЭГ – дифференциально экспрессированные гены
КА – коронарная артерия
КШ – коронарное шунтирование
МФС – морфофункциональная система
ЭК – эндотелиальные клетки

Введение

Известно, что основным ангиокринным слоем сосудистой стенки является ее внутренняя выстилка, которая представлена монослоем эндотелиальных клеток (ЭК). Их структура и функция характеризуются общими закономерностями для любого типа сосудов: от мелких (артериол, венул и капилляров) до крупных (вен и артерий). Вместе с тем в силу различной функции данных сосудов физиологический профиль их ЭК, включающий совокупность экспрессируемых в них генов и белков, существенно различается между артериальным и венозным руслом [1, 2]. Это имеет не только фундаментальное значение, но и позволяет объяснять различия в клинических проявлениях после различных видов коронарного шунтирования (КШ). В частности, структурно-функциональные особенности используемых в КШ кондуитов напрямую определяют длительность их функционирования, а значит, и эффективность самой операции как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах наблюдения [3, 4].

Любой коронарный анастомоз с точки зрения анатомии может быть условно представлен в виде двух вариантов морфофункциональной системы (МФС) «кондуит – артерия», которая подразумевает соединение выбранного кондуита и коронарной артерии (КА) и их тесное взаимное влияние друг на друга, а именно венозно-артериальным и артерио-артериальным континуумами, при этом считается, что последний более эффективен и имеет большую функциональную устойчивость [5]. Преимуществами аутоартериальных кондуитов для КШ по сравнению с аутовенозными являются более высокая продукция артериальными ЭК таких вазодилататоров, как монооксид азота (NO) и простациклин, а также гистологическая близость к шунтируемой КА, которая выражается наличием внутренней и внешней эластических мембран, более выраженного гладкомышечного слоя и сходного диаметра сосудов [6, 7]. Так, в одном из морфометрических исследований было доказано, что внутренняя грудная артерия (ВГА) имеет переходный тип строения, то есть проксимальная ее часть может быть ближе к эластическому типу, а более дистальная – к мышечному [8]. В этой связи важно отметить, что КА, которая и анастомозирует с мышечным сегментом ВГА, также относится к мышечному типу артерий. Другие аутоартериальные кондуиты, активно применяемые в ходе КШ (например, лучевая артерия и наружная надчревная артерии), также относятся к мышечным [9]. В настоящее время до конца неясно, что кроме гистологической схожести делает артерии разных сосудистых бассейнов в коронарном артерио-артериальном континууме биологически конгруэнтными, то есть способными максимально соответствовать друг другу, реализуясь в едином искусственно созданном неоартериальном русле.

Предполагается, что такая схожесть основана на близости структуры и функции ЭК, однако до сих пор нет понимания того, что представляет собой интерактом такого континуума и какой вклад он может вносить в артериальную конгруэнтность [10]. В представленном исследовании мы сравнили протеомные и транскриптомные профили ЭК ВГА и ЭК КА, на основе которых был оценен и охарактеризован интерактом, то есть набор взаимодействий этих ЭК методом компьютерного моделирования *in silico* [11, 12]. Полученные данные существенно дополнили понимание вопроса биологической конгруэнтности в МФС «кондуит – артерия».

Материалы и методы

Клеточные культуры. Для эксперимента использованы коммерческие культуры первичных ЭК КА человека (HCAEC, 300K-05a, Cell Applications, США) и первичных ЭК ВГА человека (HITAEC, 308K-05a, Cell Applications, США), которые культивировали строго параллельно для обеспечения воспроизводимости и достоверности полученных результатов. Согласно информации поставщика, ЭК КА и ЭК ВГА были получены из здоровых артерий доноров с криоконсервацией на втором пассаже (500 000 клеток в базальной среде MesoEndo Cell Basal Medium (212K-500, Cell Applications), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида). Для проведения экспериментов ЭК КА и ЭК ВГА размораживали и культивировали во флаконах Т-75 (90076, Techno Plastic Products, Швейцария) согласно рекомендациям производителя в среде для роста клеток Human MesoEndo Growth Medium (212-500, Cell Applications, США). Пересев производили по достижении 80–90% конфлюэнтности. После 2–3 пассажей ЭК КА и ЭК ВГА рассевали в проточные культуральные камеры (80126, Ibidi, Германия) или культуральные флаконы Т-75 (90076, Techno Plastic Products, Швейцария) в зависимости от эксперимента в соответствии с инструкциями производителя. Для моделирования воздействия пульсирующего потока ЭК КА и ЭК ВГА, предварительно рассеянные в проточные камеры до 90% конфлюэнтности (80126, Ibidi, Германия; ≈ 350 000 клеток на проточную камеру) культивировали в течение ночи и прекондиционировали ламинарным потоком (15 дин/см^2) при помощи соответствующего набора коннекторов для перфузии (Perfusion Set Yellow/Green, 10964, Ibidi, Германия) в системе пульсирующего потока Ibidi Pump System Quad (Ibidi, Германия) в течение 48 ч. Инкубацию ЭК КА и ЭК ВГА в статических условиях также проводили в течение 48 ч после формирования монослоя. Все эксперименты с ЭК КА и ЭК ВГА проводили в стерильных условиях при 37 °C, поддержании атмосферы 95% воздуха: 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo, Япония).

Транскриптомный анализ. Для полнотранскриптомного секвенирования (RNA-seq) использовали ЭК КА и ЭК ВГА в количестве приблизительно 10 млн клеток для каждой культуры, выращенные в условиях потока либо в статических условиях. Каждая группа состояла из трех биологических повторностей. После окончания инкубации и отмывки в ледяном фосфатно-солевом буфере (pH 7,4, 10010023, Thermo Fisher Scientific, США) клетки лизировали в тризоле (15596018, Thermo Fisher Scientific, США) с последующим выделением тотальной РНК при помощи набора Purelink RNA Micro Scale Kit (12183016, Invitrogen, США) с сопутствующей обработкой ДНКазой (DNASE70, Sigma-Aldrich, США) в соответствии с инструкциями производителей. Качество РНК контролировалось с помощью набора RNA 6000 Pico Kit (5067-1513, Agilent, США) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США) по индексу целостности РНК (RNA integrity number, RIN). Оценка количества выделенной РНК проводилась на спектрофотометре NanoDrop 2000 (T Thermo Fisher Scientific, США) и флюорометре Qubit 4 (Invitrogen, США). Для 1 мкг выделенной РНК проводилась деплеция рРНК посредством набора RiboCop rRNA Depletion Kit V1.2 (037.96, Lexogen, Австрия) с дальнейшим конструированием ДНК-библиотек при помощи набора MGIEasy RNA Directional Library Prep Set (MGI Tech, Китай). Качество полученных ДНК-библиотек анализировалось с помощью набора High Sensitivity DNA Kit (5067-4626, Agilent, США) на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США). Секвенирование библиотек проводилось на платформе MGIseq-2000 с использованием набора 2x100 PE (FCL PE100) в ЦКП «Геномика» (ИХБФМ СО РАН, Россия).

Полученные прочтения картировались на геном человека (hg38) с использованием программы STAR v2.7.6a [10.1093/bioinformatics/bts635]. Анализ покрытия экзонов генов осуществлялся с помощью HTSeq-count v0.12.4 [13] с аннотацией Ensembl (v.38.93) Для оценки дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ) использовался пакет deseq2 [https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8]. При анализе различий между клеточными культурами ЭК КА и ЭК ВГА в расчет брались ДЭГ, для которых уровень экспрессии менялся более чем в два раза, с уровнем значимости скорректированного значения FDR (false discovery rate) $p < 0,05$. Для ДЭГ проводился анализ обогащения генных онтологий (GO) с использованием баз данных Gene Ontology (категории cellular component, molecular function и biological process) [14, 15], Reactome (категория Reactome pathways) [16, 17], UniProtKB (категории cellular component, molecular function и biological process) [18] и Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG, категория KEGG pathways) [19, 20]. Данные RNA-seq были депонированы на электронный ресурс Sequence Read Archive с идентификатором массива данных PRJNA891895.

Протеомный анализ. Для выделения общего белка (3 проточных камеры на группу для экспериментов в условиях потока; 3 культуральных флакона T-75 для экспериментов в статических условиях) ЭК КА и ЭК ВГА отмывали в ледяном фосфатно-солевом буфере (pH 7,4, 10010023, Thermo Fisher Scientific, США) и лизировали RIPA-буфером (89901, Thermo Fisher Scientific, США) с коктейлем ингибиторов протеаз и фосфатаз (78444, Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Количественный анализ общего белка проводили с использованием набора BCA Protein Assay Kit (23227, Thermo Fisher Scientific, США) и микропланшетного спектрофотометра Multiskan Sky (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколами производителя. Протеомное профилирование ЭК КА и ЭК ВГА осуществляли посредством жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией с ионной подвижностью (timsTOF Pro) на базе ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Для очистки от компонентов лизирующего буфера проводили осаждение белка. Пробы инкубировали в течение часа при –20 °C в 4 объемах ледяного высокочистого ацетона (650501, Sigma-Aldrich, США), после чего центрифугировали при 13 000 × g в течение 15 мин при 4 °C (Microfuge 20R, Beckman Coulter, США). Осадок ресуспендировали в 250 мкл ледяного ацетона и инкубировали в течение 15 мин при –20 °C. Далее проводили повторное центрифугирование (13 000 × g в течение 15 мин при 4 °C) с последующим удалением надосадка. Для полного удаления ацетона пробирки сушили на воздухе в течение 5–10 мин. Осажденный белок растворяли в ресуспендирующем растворе (8M мочевина, U5128, Sigma-Aldrich / 0,05M аммоний-бикарбонатный буфер, 09830, Sigma-Aldrich, США) и инкубировали в течение 20 мин на льду, после чего образцы подвергали ультразвуковой обработке в ледяной ванне в течение 15 мин и инкубировали еще 10 мин на льду при периодическом перемешивании.

Для исследований образцы выравнивали по общему количеству белка. Измерение концентрации белка проводили набором QuDye Protein Quantification Kit (25102, Lumiprobe, США) на флюориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу производителя. Далее к аликвоте каждого образца, содержащей 15 мкг белка, добавляли 1/10 объема десятикратного раствора для восстановления (0,05M дитиотреитол (D0632, Sigma-Aldrich, США), 8M мочевина / 0,05M аммоний-бикарбонатный буфер) и инкубировали в течение часа при температуре 37 °C. Затем к пробам добавляли 1/10 объема раствора 0,15M йодацетамида (I6125, Sigma-Aldrich, США) и инкубировали в течение 30 мин в темноте при комнатной температуре. После этого добавляли 7 объемов 0,05M аммоний-бикарбонатного буфера и трипсин (300 нг трипсина на 15 мкг белка, соотношение 1 к 50; V5280, Promega, США) с последующей инкубацией при 37 °C в течение ночи (16 ч).

По завершении трипсинолиза образцы инкубировали в течение 40 мин при –80 °C и обессоливали с использованием колонок Pierce C18 Spin Tips (84850, Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителя. Надосадок с триптическими пептидами переносили в новые пробирки и высушивали в вакуумном концентраторе при температуре 30 °C (CentriVap, Labconco, США) в течение ночи. Высушенные пептиды далее растворяли в воде для хроматографии (1153334000, Sigma-Aldrich) с 0,1% муравьиной кислотой (33015, Sigma-Aldrich, США). Растворенные пептиды анализировали при помощи безметочного (label-free) протеомного профилирования, выполняемого посредством жидкостной хроматографии, совмещенной с тандемной масс-спектрометрией с ионной подвижностью (timsTOF Pro, Bruker, Германия).

Ввод образца проводили из расчета 500 нг триптических пептидов на один анализ. Хроматографическое разделение проводили на нанопоточном хроматографе nanoElute (Bruker, Германия) с трэп-колонкой Trap Cartrige 5 мм (Thermo Fisher Scientific, США) и хроматографической колонкой Bruker Fifteen (C18 ReproSil AQ, 150 × 0,75 мм, 1,9 мкм, 120A; Bruker, Германия) в градиенте вода/ацетонитрил в присутствии 0,1% муравьиной кислоты при температуре 50 °C со скоростью потока 500 нл/мин (фаза A – вода с 0,1% муравьиной кислотой, фаза B – ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой). В качестве хроматографического детектора использовали электроспрейный квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр сверхвысокого разрешения с ячейкой измерения ионной подвижности timsTOF Pro (Bruker, Германия). Масс-спектрометр использовали в PASEF-режиме (parallel accumulation serial fragmentation) положительной полярности (parallel accumulation serial fragmentation) дата-зависимой тандемной масс-спектрометрии (data-dependent acquisition) с временем PASEF-цикла 0,5 сек. Молекулы с ионной подвижностью от 0,85 до 1,30 1/K0 аккумулировали в ячейке измерения ионной подвижности (trapped ion mobility spectrometry, tims), после чего поочередно передавали в квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр, где проходила фрагментация наиболее обильных ионов в режиме автоматической тандемной масс-спектрометрии (MS/MS). Для фрагментации использовали ионы не менее чем с двумя зарядами в диапазоне m/z от 100 до 1 700.

Масс-спектрометрические данные обрабатывали с использованием программного обеспечения PEAKS Studio Xpro (Bioinformatics Solutions, Канада). Идентификацию и количественный анализ белков проводили по базе данных SwissProt (Uniprot), отфильтрованной по белкам человека. Для идентификации использовали спектры с качеством сборки *de novo* (*de novo score*) не менее 50%. Достоверными считали идентификации белков и пептидов с FDR < 1%, расчет FDR проводили при помощи поиска по обратной базе данных (decoy). Затем из анализа были исключены белки, имеющие менее двух уникальных пептидов. После получения информации о площади пиков (area under the curve), обнаруженных в разных образцах белков, проводили анализ полученных данных.

Для анализа функционального обогащения сетей взаимодействий «белок-белок» и «ген-ген», то есть исследования интерактома ЭК в виде компьютерного моделирования *in silico*, использовались база данных STRING и программное обеспечение Cytoscape версии 3.10.1 (Cytoscape Consortium, США) с плагином stringApp [21]. Конвейер биоинформационного анализа включал: 1) отбор дифференциально экспрессированных белков и генов, имеющих ≥ 1 взаимодействие; 2) цветовое отображение для различения взаимодействующих дифференциально экспрессированных белков и генов между ЭК КА и ЭК ВГА; 3) анализ обогащения путей с использованием категорий баз данных GO, Reactome, UniProtKB и KEGG; 4) выбор молекулярных категорий, важных для артериального гомеостаза.

Статистический анализ и визуализацию масс-спектрометрических данных проводили в программной среде R. Многомерный анализ данных для выявления различий между образцами выполняли с использованием неметрического многомерного шкалирования с использованием пакета Vegan, а также посредством дискриминантного анализа методом частных наименьших квадратов с использованием пакета MixOmix. Визуализацию проводили при помощи пакета ggplot2. Для выявления дифференциально экспрессируемых белков использовали модерированный t-тест при помощи пакета limma. Белки считали дифференциально экспрессируемыми при логарифмической кратности изменения ≥ 1 и значения *P* с FDR-поправкой на множественные сравнения < 0,05. Для дифференциально экспрессированных белков проводили анализ обогащения сигнальных путей с использованием баз данных Gene Ontology (категории cellular component, molecular function и biological process), Reactome (категория Reactome pathways), UniProtKB Keywords (категории cellular component, molecular function и biological process) иKEGG (категория KEGG pathways). Масс-спектрометрические данные протеомного анализа были депонированы на электронный ресурс ProteomeXchange Consortium через репозиторий PRIDE с идентификатором массива данных PXD037861. Исходный код для анализа данных доступен по ссылке: https://github.com/ArseniyLobov/Comparison_of_HCA_and_HIT_proteomics_profiles.

Результаты

В ходе протеомного профилирования ЭК КА и ЭК ВГА показано, что 2 794 белка не имели дифференциальной экспрессии между двумя клеточными линиями, в то время как 244 белка оказались гиперэкспрессированы в ЭК КА, 287 белков – в ЭК ВГА (табл. 1).

Суммарно ЭК КА и ЭК ВГА демонстрировали различия в 16% (531 белок) основных составляющих физиологии эндотелия. При этом в экспрессионном профиле ЭК КА были более выражены белки, ответственные за организацию самой базальной мембраны, синтез коллагена, метаболизм липидов и жирных кислот, органических кислот, витаминов и углеводов, белки-транспортеры комплекса Гольджи, а также лизо- и пероксисомальные белки, ЭК ВГА – белки, ответственные за синтез митохондриальных рибосом, митохондриальную транскрипцию и трансляцию, общую рибосомальную активность, биосинтез и метаболизм соединений азота, регуляцию мРНК и синтеза макромолекул, а также формирование эластических волокон.

Дальнейший биоинформатический анализ и моделирование *in silico* интерактома ЭК КА и ЭК ВГА, то есть вероятных физических контактов и взаимодействий между молекулами, обладающих высокой специфичностью, показал, что в ходе отбора дифференциально экспрессированных белков, которые были гиперэкспрессированы в двух типах клеток и имели ≥ 1 взаимодействие, после

Таблица 1. Количество различно экспрессированных белков в протеоме ЭК КА и ЭК ВГА человека
Table 1. The number of differentially expressed proteins in the proteome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC)

Тип клеток / Cell type	Гиперэкспрессия белков / Protein hyperexpression	Дифференциальная экспрессия белков отсутствует / No differential protein expression	Общее количество белков / Total proteins
ЭК КА / HCAEC	244	2 794	3 325
ЭК ВГА / HITAEC	287		

Примечание: *ЭК ВГА – эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии; ЭК КА – эндотелиальные клетки коронарной артерии.*
Note: *HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HITAEC – human internal thoracic artery endothelial cells.*

изучения протеомного профиля их оказалось 254 (48%) (табл. 2).

Изучение транскриптома в условиях пульсирующего потока показало, что 19 228 генов не имели дифференциальной экспрессии между двумя клеточными линиями, в то время как 1 014 генов оказались гиперэкспрессированы в ЭК КА, 849 генов – в ЭК ВГА (табл. 3).

Таблица 2. Молекулярные категории, обогащенные взаимодействующими белками, которые по-разному экспрессируются в ЭК КА и ЭК ВГА человека, в соответствии с базами данных GO, UniProtKB, Reactome и KEGG
Table 2. Molecular categories enriched by interacting proteins which are differentially expressed in human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), according to the Gene Ontology, UniProtKB, Reactome, and KEGG databases

Категория / Category	Общее количество белков / Total proteins	Процент от дифференциально экспрессированных белков / Percentage of differentially expressed proteins	Фоновые белки / Background proteins	Значение p после FDR-коррекции / P-value after FDR correction
Якорные контакты / Anchor contacts	44	17,32	1 325	$5,86*10^{-7}$
Соединение клетки с субстратом / Cell-substrate junction	30	11,81	426	$2,20*10^{-11}$
Позитивная регуляция клеточной адгезии / Positive regulation of cell adhesion	21	8,27	485	$4,80*10^{-4}$
Межклеточные соединения / Intercellular junctions	17	6,69	499	$6,70*10^{-3}$
Морфогенез кровеносных сосудов / Blood vessel morphogenesis	16	6,30	419	$1,82*10^{-2}$
Ангиогенез / Angiogenesis	15	5,91	325	$5,10*10^{-3}$
Взаимодействие клеточной поверхности с сосудистой стенкой / Cell surface interaction with the vascular wall	13	5,12	139	$8,03*10^{-6}$
Позитивная регуляция миграции ЭК / Positive regulation of EC migration	9	3,54	107	$3,00*10^{-3}$
Плотные контакты / Tight junctions	9	3,54	157	$3,20*10^{-3}$
Контакт клетки с матриксом / Cell-matrix contacts	9	3,54	136	$1,28*10^{-2}$
Передача сигналов NOTCH / NOTCH signaling	9	3,54	204	$2,39*10^{-2}$
Развитие эндотелия / Endothelial development	8	3,15	98	$8,50*10^{-3}$
Адгезивные контакты / Adhesive junctions	8	3,15	177	$3,38*10^{-2}$
Базальная мембрана / Basement membrane	7	2,76	98	$7,40*10^{-3}$
Формирование эластических волокон / Formation of elastic fibers	6	2,36	44	$1,20*10^{-3}$
Путь VEGF-A-VEGFR-2 / VEGF-A-VEGFR-2 pathway	6	2,36	96	$2,70*10^{-2}$
Транскрипция и трансляция пре-NOTCH / Pre-NOTCH transcription and translation	5	1,97	62	$2,36*10^{-2}$
Клеточная адгезия, опосредованная интегрином / Integrin-mediated cell adhesion	5	1,97	42	$3,08*10^{-2}$
Позитивная регуляция процесса биосинтеза NOS / Positive regulation of the NOS biosynthesis process	4	1,57	18	$1,83*10^{-2}$

Примечание: *ЭК – эндотелиальные клетки.*
Note: *EC – endothelial cells.*

Таблица 3. Количество различно экспрессированных генов в транскриптоме ЭК КА и ЭК ВГА человека в условиях потока
Table 3. The number of differentially expressed genes in the transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) under flow

Тип клеток / Cell type	Гиперэкспрессия белков / Protein hyperexpression	Дифференциальная экспрессия белков отсутствует / No differential protein expression	Общее количество белков / Total proteins
ЭК КА / HCAEC	1 014	19 228	21 091
ЭК ВГА / HITAEC	849		

Примечание: *ЭК ВГА – эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии; ЭК КА – эндотелиальные клетки коронарной артерии.*
Note: *HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HITAEC – human internal thoracic artery endothelial cells.*

Таблица 4. Молекулярные категории, обогащенные взаимодействующими белками, которые по-разному экспрессируются в ЭК КА и ЭК ВГА человека, в соответствии с базами данных GO, UniProtKB, Reactome и KEGG
Table 4. Molecular categories enriched by interacting proteins which are differentially expressed in human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), according to the Gene Ontology, UniProtKB, Reactome, and KEGG databases

Категория / Category	Общее количество белков / Total proteins	Процент от дифференциально экспрессированных белков / Percentage of differentially expressed proteins	Фоновые белки / Background proteins	Значение p после FDR-коррекции / P-value after FDR correction
Клеточные контакты / Cellular contacts	153	7,23	2 115	$3,52*10^{-28}$
Якорные контакты / Anchor contacts	97	7,32	1 325	$4,75*10^{-17}$
Клеточная адгезия / Cellular adhesion	91	9,43	965	$1,35*10^{-22}$
Развитие сосудов / Vascular development	61	11,57	527	$1,73*10^{-18}$
Межклеточные соединения / Intercellular junctions	57	10,52	542	$1,47*10^{-15}$
Позитивная регуляция клеточной адгезии / Positive regulation of cell adhesion	47	9,69	485	$1,33*10^{-11}$
Ангиогенез / Angiogenesis	43	13,23	325	$1,15*10^{-14}$
Межклеточные контакты/ Intercellular contacts	34	6,81	499	$2,94*10^{-5}$
Фокальные контакты / Focal contacts	32	16,41	195	$3,24*10^{-13}$
Позитивная регуляция межклеточной адгезии / Positive regulation of intercellular adhesion	30	9,32	322	$4,95*10^{-7}$
Соединение клетки с субстратом / Cell-substrate junction	25	12,82	195	$3,21*10^{-08}$
Сборка клеточных соединений / Assembly of cell junctions	24	8,79	273	$2,80*10^{-5}$
Позитивная регуляция ангиогенеза / Positive regulation of angiogenesis	21	12,65	166	$7,48*10^{-7}$
Контакт клетки с матриксом / Cell-matrix contacts	20	14,71	136	$1,89*10^{-7}$
Взаимодействие клеточной поверхности с сосудистой стенкой / Interaction of the cell surface with the vascular wall	14	10,07	139	$1,60*10^{-3}$
Щелевидные контакты / Gap junctions	13	14,94	87	$1,36*10^{-5}$
Позитивная регуляция пролиферации ЭК / Positive regulation of EC proliferation	13	13,54	96	$1,30*10^{-4}$
Позитивная регуляция миграции ЭК / Positive regulation of EC migration	13	12,15	107	$3,40*10^{-4}$
Базальная мембрана / Basement membrane	11	11,22	98	$1,90*10^{-3}$
Позитивная регуляция сборки клеточных соединений / Positive regulation of cellular junction assembly	11	10,58	104	$3,50*10^{-3}$
Формирование эластических волокон / Formation of elastic fibers	10	22,73	44	$6,70*10^{-5}$
Развитие эндотелия / Endothelial development	10	10,20	98	$7,70*10^{-3}$
Плотные контакты/ Tight junctions	10	6,37	157	$2,77*10^{-2}$
Молекулы, ассоциированные с эластическими волокнами / Molecules associated with elastic fibers	9	24,32	37	$1,30*10^{-4}$
Прорастающий ангиогенез / Sprouting angiogenesis	9	15,52	58	$1,20*10^{-3}$
Дифференциация ЭК / EC differentiation	8	9,76	82	$2,71*10^{-2}$
Позитивная регуляция продукции VEGF / Positive regulation of production VEGF	7	24,14	29	$7,40*10^{-4}$
Регуляция активности NOS / Regulation of NOS activity	7	17,50	40	$3,50*10^{-3}$
Стимулирование NO-гуанилатциклазы / Stimulation of NO guanylate cyclase	6	27,27	22	$2,30*10^{-3}$
Позитивная регуляция биосинтеза NO / Positive regulation of NO biosynthesis	6	13,95	43	$2,07*10^{-2}$
Адгезивные контакты / Adhesive junctions	6	8,70	69	$3,03*10^{-2}$
Сборка эластических волокон / Assembly of elastic fibers	5	41,67	12	$1,20*10^{-3}$
Сигнальный путь VEGF / VEGF signaling pathway	5	23,81	21	$7,80*10^{-3}$
Эндотелиальный барьер / Endothelial barrier	5	15,15	33	$3,22*10^{-2}$
Передача сигнала, опосредованная NO / NO-mediated signaling	4	19,05	21	$3,99*10^{-2}$

Примечание: *ЭК – эндотелиальные клетки.*
Note: *EC – endothelial cell.*

В целом ЭК КА и ЭК ВГА демонстрировали различия в 9% (1 863 гена) транскриптома эндотелия. В экспрессионном профиле ЭК КА было больше транскриптов, ответственных за формирование и биосинтез коллагена, внеклеточную организацию коллагенового матрикса и базальной мембраны, организацию межклеточных соединений, присоединение интегринов к коллагену и протеогликанам, а также сборку эластических волокон, в то время как в ЭК ВГА – за организацию цитоскелета, синтез гликозаминогликанов, выделение внеклеточных везикул, а также провоспалительный сигналинг.

Моделирование *in silico* интерактома ЭК КА и ЭК ВГА показало, что в ходе отбора дифференциально экспрессированных генов, которые были гиперэкспрессированы в двух типах клеток и имели ≥ 1 взаимодействие, после изучения транскриптомного профиля в условиях потока оказалось 516 (28%) (табл. 4).

В статических условиях 17 789 генов не имели дифференциальной экспрессии между двумя клеточными линиями, при этом 729 генов оказались гиперэкспрессированы в ЭК КА, 926 генов – в ЭК ВГА (табл. 5).

Количество различающихся генов в ЭК КА и ЭК ВГА в статических условиях составило 9% (1 655 генов). В экспрессионном профиле ЭК КА была выше доля транскриптов, ассоциированных с развитием сосудов в целом и артерий, синтезом соединений азота и протеолизом, а в ЭК ВГА – с эндосомально-лизосомальным компартментом, провоспалительным ответом, синтезом макромолекул, репарацией ДНК, процессингом и сплайсингом РНК, биогенезом рибосом и трансляцией.

При моделировании *in silico* интерактома ЭК КА и ЭК ВГА получено, что отобранные ДЭГ, которые были гиперэкспрессированы в двух типах клеток и имели ≥ 1 взаимодействие, после изучения транскриптомного профиля в статических условиях составили 466 (28%) (табл. 6).

Таким образом, в ходе моделирования интерактома *in silico* обнаружено, что большинство категорий белок-белковых и ген-генных взаимодействий в ЭК КА и ВГА человека было ответственно за структурное и функциональное поддержание эндотелиального монослоя и базальной мембраны, что выражалось в таких категориях, как межклеточные соединения (плотные, якорные, фокальные, щелевидные контакты), адгезия клеток и матрикса, а также ангиогенез и морфогенез сосудов, пролиферация ЭК, формирование эластических волокон, биосинтез NO и его регуляция.

Обсуждение

В настоящее время считается доказанным, что ЭК сосудов человека различаются не только в зависимости от артериальной, венозной или лимфатической принадлежности, но и с учетом того, в сосудистом русле какого органа они находятся [22]. Тем не менее степень гетерогенности ЭК вызывает вопросы; в частности, она не столь большая, чтобы являться препятствием для моделирования взаимодействий топически различных артериальных и венозных ЭК путем их непосредственного контакта или перекрестной инкубации с кондиционированной средой [23, 24]. В представленной работе проведен биоинформатический анализ протеомных и транскриптомных данных ЭК, относящихся к разным анатомическим областям, однако начинающих паракринно воздействовать друг на друга при формировании искусственного артерио-артериального континуума, который образуется путем наложения анастомоза между кондуитом-донором (ВГА) и артерией-реципиентом (КА) в виде МФС «кондуит – артерия» в процессе выполнения КШ. Оценка физиологической экспрессии белков и генов ЭК проведена посредством полнотранскриптомного секвенирования РНК и жидкостной хромато-масс-спектрометрии, а полученные данные исследованы путем биоинформатического анализа на основе баз данных Gene Ontology, Reactome, UniProtKB и KEGG с последующим компьютерным моделированием интерактома *in silico*. В ходе проведения исследования дифференциально экспрессируемые белки составили 254, в то время как ДЭГ в условиях потока и в статических условиях – 516 и 466 соответственно.

Анализ обогащения категорий GO (Gene Ontology, Reactome, UniProtKB и KEGG) неизбежно касался как структуры эндотелия (например, компоненты прикрепления и адгезии ЭК к внеклеточному матриксу, базальной мембране, а также ор-

Таблица 5. Количество различно экспрессированных генов в транскриптоме ЭК КА и ЭК ВГА человека в статических условиях
Table 5. The number of differentially expressed genes in the transcriptome of human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC) at static conditions

Тип клеток / Cell type	Гиперэкспрессия генов / Gene hyperexpression	Дифференциальная экспрессия генов отсутствует / No differential gene expression	Общее количество генов / Total genes
ЭК КА/ HCAEC	729	17 789	19 444
ЭК ВГА / HITAEC	926		

Примечание: *ЭК ВГА – эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии; ЭК КА – эндотелиальные клетки коронарной артерии.*
Note: *HCAEC – human coronary artery endothelial cells; HITAEC – human internal thoracic artery endothelial cells.*

ганизация внеклеточного матрикса, межклеточных соединений и цитоскелета), так и функциональных особенностей ЭК (процессы аутофагии, убиквитинирования, внутриклеточного транспорта и внеклеточной секреции, регуляция NO, морфогенез сосудов, биоэнергетические процессы, а также репарация ДНК, транскрипция и трансляция). Значительное число сходно экспрессированных в ЭК КА и ЭК ВГА физиологических категорий демонстрировало их структурную и функциональную конгруэнтность и подтверждало высокую соотносимость эндотелия артерий разных анатомических областей, что было подробно показано нами ранее [10].

Полученный небольшой процент различий между двумя линиями ЭК (9–16%) показал, что, несмотря на разницу в их физиологии, взаимодействие белков и генов в виде их интерактома происходит достаточно активно и часто однонаправленно или когерентно и указывает на поддержание структурно-функционального сосудистого гомеостаза,

Таблица 6. Молекулярные категории, обогащенные взаимодействующими белками, которые по-разному экспрессируются в ЭК КА человека (HCAEC) и ЭК ВГА человека (HITAEC), в соответствии с базами данных GO, UniProtKB, Reactome и KEGG
Table 6. Molecular categories enriched by interacting proteins which are differentially expressed in human coronary artery endothelial cells (HCAEC) and human internal thoracic artery endothelial cells (HITAEC), according to the Gene Ontology, UniProtKB, Reactome, and KEGG databases

Категория / Category	Общее количество белков / Total proteins	Процент от дифференциально экспрессированных белков / Percentage of differentially expressed proteins	Фоновые белки / Background proteins	Значение p после FDR-коррекции / P-value after FDR correction
Клеточные контакты / Cellular contacts	109	5,15	2 115	$2,80*10^{-12}$
Якорные контакты / Anchor contacts	63	4,75	1 325	$1,72*10^{-5}$
Клеточная адгезия / Cellular adhesion	58	6,01	965	$2,39*10^{-8}$
Позитивная регуляция клеточной адгезии / Positive regulation of cell adhesion	51	10,52	485	$2,18*10^{-15}$
Позитивная регуляция межклеточной адгезии / Positive regulation of intercellular adhesion	36	11,18	322	$2,16*10^{-11}$
Фокальные контакты / Focal contacts	29	14,87	195	$6,45*10^{-12}$
Ангиогенез / Angiogenesis	24	7,38	325	$9,83*10^{-5}$
Соединение клетки с субстратом / Cell-substrate junction	24	5,63	426	$4,40*10^{-3}$
Межклеточные контакты / Cell-cell contacts	24	4,81	499	$2,59*10^{-2}$
Сборка клеточных контактов / Assembly of cell contacts	20	7,33	273	$6,10*10^{-4}$
Соединение клетки с матриксом / Cell-matrix junction	14	10,29	136	$3,90*10^{-4}$
Позитивная регуляция ангиогенеза / Positive regulation of angiogenesis	14	8,43	166	$2,20*10^{-3}$
Передача сигналов NOTCH / NOTCH signaling	13	6,37	204	$2,70*10^{-2}$
Щелевидные контакты / Gap junctions	11	12,64	87	$1,80*10^{-4}$
Базальная мембрана / Basement membrane	11	11,22	98	$1,90*10^{-3}$
Развитие эндотелия / Endothelial development	10	10,20	98	$4,90*10^{-3}$
Стимулирование NO-гуанилатциклазы / NO stimulation of guanylate cyclase	8	36,36	22	$2,42*10^{-5}$
Дифференцировка ЭК / EC differentiation	8	9,76	82	$2,02*10^{-2}$
Формирование эластических волокон / Formation of elastic fibers	7	15,91	44	$6,10*10^{-3}$
Молекулы, ассоциированные с эластическими волокнами / Elastic fiber-associated molecules	6	16,22	37	$1,20*10^{-2}$
Прорастающий ангиогенез / Sprouting angiogenesis	6	10,34	58	$4,80*10^{-2}$
Регуляция сигналинга NO / Regulation of NO signaling	4	40,00	10	$5,50*10^{-3}$
Передача сигнала, опосредованная NO / NO-mediated signaling	4	19,05	21	$3,60*10^{-2}$

Примечание: *ЭК – эндотелиальные клетки.*
Note: *EC – endothelial cell.*

а также синергичное влияние на весь эндотелий артерио-артериального континуума, когда клетки одной артерии способны взаимно и благоприятно контактировать с клетками другой. В целом нужно отметить, что интерактом схематично представляет собой молекулярную сеть, компоненты которой, являющиеся белками, генами, нуклеиновыми кислотами, липидами или углеводами, в зависимости от исследования, условно называются узлами (nodes) и имеют между собой физические взаимодействия в виде ребер (edges), объединяемых в хабы (hubs). На сегодняшний день взаимному влиянию интерактома и фенотипа друг на друга, в том числе в контексте различных заболеваний, отводится такая же важная роль, как и связи между фенотипом и генотипом определенных клеток [21, 25].

В настоящем исследовании одними из важнейших физиологических категорий, демонстрирующих конгруэнтность ЭК на уровне интерактома, оказались категории межклеточных соединений (плотные, якорные, щелевидные, фокальные контакты), адгезии клеток и матрикса, поддерживающие единство эндотелиального монослоя и базальной мембраны. Различные белки и гены, определяющие указанные категории, могли выступать в роли регуляторов стабильности эндотелия на всем протяжении хирургически созданного сосудистого континуума, сохраняя его непрерывность, а значит, и его эффективность в предотвращении дисфункции МФС «кондуит – артерия», особенно в отдаленные сроки. Последняя может начинаться именно с нарушения единства эндотелиального слоя и всей интимы, что выражается в утрате нормально функционирующих межклеточных контактов и способствует повышению проницаемости за счет образования больших промежутков между ЭК, которая в дальнейшем ведет к движению жидкости в интерстиций в виде отека ткани, накоплению различных веществ в субэндотелиальном пространстве, а также последующему воспалительному каскаду. Подобный же сценарий лежит в основе такой патологии, как синдром капиллярной утечки, анафилаксия, острый респираторный дистресс-синдром, возрастные и диабет-ассоциированные сосудистые заболевания, а также некоторые заболевания нервной системы и атеросклероз [26, 27].

В целом за интегративность и целостность эндотелиального сосудистого слоя отвечают различные межклеточные контакты или соединения, позволяющие удерживать ЭК друг возле друга, взаимодействовать между собой и выполнять многочисленные функции, включая барьерную и транспортную. Так, плотные контакты состоят из специальных белков типа клаудинов, окклюдинов и JAMs-молекул, находятся ближе к апикальной клеточной части и ассоциированы со стороны цитоплазмы с актиновыми филаментами и ZO-белками. Якорные (адгезивные) контакты несколько слабее предыдущих по степени связывания клеток между собой и включают VE-кадгерины, нектин, молекулы клеточной адгезии PECAM-1, которые внутриклеточно также связаны с актиновыми филаментами, виментином, катенинами и филаментами типа септин. Кроме этого, выделяют щелевидные контакты, образованные из двух полуканалов (коннексонов), в составе которых входят белки коннексины, а также фокальные контакты в виде скопления интегриновых рецепторов на клеточной мембране, обеспечивающих связь клетки с внеклеточным матриксом [28, 29]. Исследования межэндотелиальных контактов многочисленны – примером одного из них, посвященного поддержанию эндотелия, может быть работа J. Kim и соавт., в которой было убедительно показано, что белки септин и актин, входящие в состав якорных контактов, способствуют эндотелиальной целостности, поддерживая устойчивость всего клеточного монослоя, делая его стабильным на всем протяжении [30].

Важным с позиции интегративности и целостности внутренней сосудистой выстилки является базальная мембрана, на которой лежит сам эндотелий. Как известно, она представляет собой внеклеточную структуру, в состав которой входят волокна ламинина и коллагена IV типа, связанные между собой различными белками в виде гликопротеина нидогена, протеогликанов перлекана и агрина. Ранее показано, что ламинин играет роль особой платформы, на которой выстилаются ЭК, в то время как коллаген – это сеть, придающая каркасность всей структуры, формирующая ее скаффолд, при этом при атеросклеротическом повреждении сосудов, артериальной гипертензии или сахарном диабете компоненты базальной мембраны подвержены физико-химическому изменению, которое выражается в виде ее утолщения [31]. Указанные данные согласуются с результатами настоящего исследования, что свидетельствует о важности нормально функционирующей базальной мембраны, которая служит основой для морфофункционального единства двух соединяемых между собой артерий, поддерживающих взаимовыгодный контакт.

Кроме этого известно, что образование сосудов регулируется многими сигнальными путями, одним из которых является VEGF-путь, контролирующий пролиферацию ЭК. NOTCH-путь также контролирует этот процесс, управляя уже дифференцировкой ЭК на артериальные и венозные за счет соответствующей экспрессии генов. Несмотря на то что до сих пор механизм созревания тех или иных ЭК остается до конца неясным, очевидно, что единство определенного типа клеток тесно связано с морфогенезом сосудов различного типа, что было продемонстрировано в настоящем исследовании в виде интерактома артерио-артериального континуума,

включающего такие белки и гены, которые отвечали за ангиогенез. Ранее M. Thompson и коллеги показали, что непрерывность эндотелиального слоя в процессе развития артерий может определяться белком, содержащим положительный регулярный домен 16 (PRDM-16), при подавлении которого возникают эктопическая экспрессия венозных факторов в артериальных ЭК, а также уменьшение активности гладкомышечных клеток, следовательно, нарушается интегративность монослоя [32]. Z. Luo и соавт. указали на важность изучения белков митохондрий ЭК, которые взаимодействуют между собой, а также влияют на коммуникацию типа «клетка – клетка» во взаимосвязи с ангиогенезом в ответ на воздействия внешних стимулов в ходе экспериментов *in vivo* [33].

В настоящем исследовании также продемонстрировано, что схожесть эндотелия двух артериальных линий в виде взаимодействия дифференциально экспрессируемых белков и генов выражалась в формировании эластических волокон. Данный факт мог ассоциироваться с очень важной особенностью двух соединяемых артерий, а именно их одновременной биомеханической способностью к растяжению и сопротивлению кровотоку в условиях высокого давления, которая закладывается еще в эмбриогенезе в ходе сосудистой спецификации и отличает в целом артериальное русло от венозного [34]. Сам эластин, или эластические волокна, представляет собой соединение белка эластина с гликопротеидными микрофибриллами и играет большую роль в физиологии сосудистой стенки [35]. Так, в настоящее время доказано, что в ходе обструктивной коронарной болезни сердца с целью компенсации ишемии миокарда возникает процесс коллатерализации, инициируемый в том числе эндотелием, который заключается в формировании новых артериальных сосудов при участии множества веществ, включая симультанное действие эластогенных и эластолитических факторов, создающих баланс в синтезе этих волокон [36]. Таким образом, обмен эластина связан с морфогенезом, а поэтому представляется важным компонентом, отражающим конгруэнтность двух сосудов артерио-артериального континуума.

Наконец, для интерактома эндотелия артериальных сосудов была характерна регуляция метаболизма NO, что представляется вполне объяснимым, потому как именно это вещество обладает широким спектром биологических свойств, поддерживающих сосудистый гомеостаз, включая модуляцию сосудистого тонуса, ингибирование лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также агрегации тромбоцитов. В сохранении монослоя эндотелия своей инегративности регуляция NO играет ключевую роль, которая контролируется синтазами, группой ферментов, включающих такие изоформы, как NOS-1 (nNOS), NOS-2 (iNOS) и наиболее значимую NOS-3 (eNOS) [37]. Ранее в экспериментальных исследованиях *in vitro* показано, что дефицит синтазы NO ускоряет образование атеросклеротического поражения сосудистой стенки у мышей с нокаутом генов этого фермента и, напротив, сверхэкспрессия синтазы NO при гиперхолестеринемии может способствовать атерогенезу за счет увеличения образования супероксида [38, 39]. Указанные факты демонстрировали фундаментальную основу единства между контактирующими ЭК разных артериальных сосудов и подтверждали их когерентную, то есть однонаправленную регуляцию, позволяющую максимально сохранять единство интимального слоя и ассоциированную с конгруэнтностью артерио-артериального континуума.

Заключение

Биоинформатический анализ и последующее компьютерное моделирование *in silico* взаимодействий между дифференциально экспрессируемыми белками и генами ЭК КА и ЭК ВГА позволили установить, что интерактом артерио-артериального континуума характеризуется значительным обогащением путей артериального гомеостаза за счет когерентного структурно-функционального эффекта контактирующих гетерогенных клеток и синергичным влиянием на эндотелиальный фенотип в целом, что, вероятно, поддерживает биологическую конгруэнтность такой МФС «кондуит – артерия» длительное время, определяя высокую эффективность аутоартериального КШ. Несмотря на полученные результаты, требуется проведение дальнейших исследований, в которых сравнивали бы интерактомы не только между ЭК КА и ВГА, но КА и лучевой артерии, КА и большой подкожной вены, ВГА и большой подкожной вены в качестве других, наиболее частых патофизиологических сценариев, лежащих в основе КШ.

Конфликт интересов

А.В. Фролов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование представляет собой часть диссертационной работы и выполнено в рамках фундаментальной научной темы № 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

Фролов Алексей Витальевич, доктор медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, старший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1746-8895

Author Information Form

Frolov Alexey V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Senior Researcher at the Laboratory of 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** 0000-0002-1746-8895

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. dela Paz N.G., D'Amore P.A. Arterial versus venous endothelial cells. Cell Tissue Res. 2009;335(1):5-16. doi: 10.1007/s00441-008-0706-5.

2. Rafii S., Butler J.M., Ding B.S. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

3. haribeh L., Ferrari G., Ouimet M., Grau J.B. Conduits' Biology Regulates the Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. JACC Basic Transl Sci. 2021 Apr 27;6(4):388-396. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.015.

4. Gaudino M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., Sandner S., Sharma G., Rao S.V., Crea F., Fremes S.E., Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1433-1441. doi: 10.1093/eurheartj/ehab096.

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

6. Borović M.M., Lalić I.M., Borović S.D., Zaletel I.V., Mutavdzin S.S., Bajčetić M.I., Kostić J.V., Trifunović Z.Z. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I--Histology of the internal thoracic artery. Vojnosanit Pregl. 2015;72(10):914-21. doi: 10.2298/VSP140515079L.

7. Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M., Camici G.G., Lüscher T.F. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.

8. Borović M.L., Borović S., Perić M., Vuković P., Marinković J., Todorović V., Radak D., Lacković V. The internal thoracic artery as a transitional type of artery: a morphological and morphometric study. Histol Histopathol. 2010;25(5):561-76. doi: 10.14670/HH-25.561.

9. Barry M., Touati G., Chardon K., Laude M., Libert J.P., Sevestre H. Histologic study of coronary, radial, ulnar, epigastric and internal thoracic arteries: application to coronary artery bypass grafts. Surg Radiol Anat. 2007;29(4):297-302. doi: 10.1007/s00276-007-0214-4.

10. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

11. Shannon P., Markiel A., Ozier O., Baliga N.S., Wang J.T., Ramage D., Amin N., Schwikowski B., Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res. 2003;13(11):2498-504. doi: 10.1101/gr.1239303.

12. Фролов А.В. Морфофункциональная система кондуит-артерия: клинико-патофизиологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования: дисс. … док. мед. наук. Кемерово, 2023. 388 с.

13. Anders S., Pyl P.T., Huber W. HTSeq--a Python framework to work with high-throughput sequencing data. Bioinformatics. 2015;31(2):166-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btu638.

14. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., Botstein D., Butler H., Cherry J.M., Davis A.P., Dolinski K., Dwight S.S., Eppig J.T., Harris M.A., Hill D.P., Issel-Tarver L., Kasarskis A., Lewis S., Matese J.C., Richardson J.E., Ringwald M., Rubin G.M., Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. Nat Genet. 2000;25(1):25-9. doi: 10.1038/75556.

15. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D325-D334. doi: 10.1093/nar/gkaa1113.

16. Gillespie M., Jassal B., Stephan R., Milacic M., Rothfels K., Senff-Ribeiro A., Griss J., Sevilla C., Matthews L., Gong C. et al. The reactome pathway knowledgebase 2022. Nucleic Acids Res. 2022;50(D1):D687-D692. doi: 10.1093/nar/gkab1028.

17. Griss J., Viteri G., Sidiropoulos K., Nguyen V., Fabregat A., Hermjakob H. ReactomeGSA - Efficient Multi-Omics Comparative Pathway Analysis. Mol Cell Proteomics. 2020;19(12):2115-2125. doi: 10.1074/mcp.TIR120.002155.

18. UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D480-D489. doi: 10.1093/nar/gkaa1100..

19. Kanehisa M., Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Res. 2000;28(1):27-30. doi: 10.1093/nar/28.1.27.

20. Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Ishiguro-Watanabe M., Tanabe M. KEGG: integrating viruses and cellular organisms. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D545-D551. doi: 10.1093/nar/gkaa970.

21. Глухов А.И., Хучуа З.А., Грызунова Г.К., Астахов Д.В., Данилевский М.И. Интерактомика в трансляционной медицине. Сеченовский вестник. 2018; 31(1): 4-15.

22. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

23. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.

24. Lee M.D., Buckley C., Zhang X., Louhivuori L., Uhlén P., Wilson C., McCarron J.G. Small-world connectivity dictates collective endothelial cell signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(18):e2118927119. doi: 10.1073/pnas.2118927119.

25. Richards A.L, Eckhardt M., Krogan N.J. Mass spectrometry-based protein-protein interaction networks for the study of human diseases. Mol Syst Biol. 2021;17(1):e8792. doi: 10.15252/msb.20188792 792.

26. Claesson-Welsh L., Dejana E., McDonald D.M. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and

Reconciling Controversies. Trends Mol Med. 2021;27(4):314-331. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.

27. Mussbacher M., Schossleitner K., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Schrammel A., Schmid J.A. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2022;24(6):483-492. doi: 10.1007/s11883-022-01023-9.

28. Komarova Y.A., Kruse K., Mehta D., Malik A.B. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. Circ Res. 2017;120(1):179-206. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306534.

29. Legerstee K., Houtsmuller A.B. A Layered View on Focal Adhesions. Biology (Basel). 2021;10(11):1189. doi: 10.3390/biology10111189 .

30. Kim J., Mooren O.L., Onken M.D., Cooper J.A. Septin and actin contributions to endothelial cell-cell junctions and monolayer integrity. Cytoskeleton (Hoboken). 2023;80(7-8):228-241. doi: 10.1002/cm.21732.

31. Leclech C., Natale C.F., Barakat A.I. The basement membrane as a structured surface - role in vascular health and disease. J Cell Sci. 2020;133(18):jcs239889. doi: 10.1242/jcs.239889.

32. hompson M., Sakabe M., Verba M., Hao J., Meadows S.M., Lu Q.R., Xin M. PRDM16 regulates arterial development and vascular integrity. Front Physiol. 2023;14:1165379. doi: 10.3389/fphys.2023.1165379.

33. Luo Z., Yao J., Wang Z., Xu J. Mitochondria in endothelial cells angiogenesis and function: current understanding and future perspectives. J Transl Med. 2023;21(1):441. doi: 10.1186/s12967-023-04286-1.

34. Hou S., Li Z., Dong J., Gao Y., Chang Z., Ding X., Li S., Li Y., Zeng Y., Xin Q., Wang B., Ni Y., Ning X., Hu Y., Fan X., Hou Y., Li X., Wen L., Zhou B., Liu B., Tang F., Lan Y. Heterogeneity in endothelial cells and widespread venous arterialization during early vascular development in mammals. Cell Res. 2022;32(4):333-348. doi: 10.1038/s41422-022-00615-z.

35. Schmelzer C.E.H., Duca L. Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. FEBS J. 2022;289(13):3704-3730. doi: 10.1111/febs.15899.

36. Andraska E., Skirtich N., McCreary D., Kulkarni R., Tzeng E., McEnaney R. Simultaneous Upregulation of Elastolytic and Elastogenic Factors Are Necessary for Regulated Collateral Diameter Expansion. Front Cardiovasc Med. 2022;8:762094. doi: 10.3389/fcvm.2021.762094.

37. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. Physiol Rev. 2019;99(1):311-379. doi: 10.1152/physrev.00036.2017.

38. Kawashima S., Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):998-1005. doi: 10.1161/01.ATV.0000125114.88079.96.

39. Ozaki M., Kawashima S., Yamashita T., Hirase T., Namiki M., Inoue N., Hirata K., Yasui H., Sakurai H., Yoshida Y., Masada M., Yokoyama M. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase accelerates atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. J Clin Invest. 2002;110(3):331-40. doi: 10.1172/JCI15215.

REFERENCES

1. dela Paz N.G., D'Amore P.A. Arterial versus venous endothelial cells. Cell Tissue Res. 2009;335(1):5-16. doi: 10.1007/s00441-008-0706-5.

2. Rafii S., Butler J.M., Ding B.S. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. Nature. 2016;529(7586):316-25. doi: 10.1038/nature17040.

3. haribeh L., Ferrari G., Ouimet M., Grau J.B. Conduits' Biology Regulates the Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. JACC Basic Transl Sci. 2021 Apr 27;6(4):388-396. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.11.015.

4. Gaudino M., Di Franco A., Bhatt D.L., Alexander J.H., Abbate A., Azzalini L., Sandner S., Sharma G., Rao S.V., Crea F., Fremes S.E., Bangalore S. The association between coronary graft patency and clinical status in patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2021;42(14):1433-1441. doi: 10.1093/eurheartj/ehab096.

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

6. Borović M.M., Lalić I.M., Borović S.D., Zaletel I.V., Mutavdzin S.S., Bajčetić M.I., Kostić J.V., Trifunović Z.Z. Structural features of arterial grafts important for surgical myocardial revascularization: Part I--Histology of the internal thoracic artery. Vojnosanit Pregl. 2015;72(10):914-21. doi: 10.2298/VSP140515079L.

7. Kraler S., Libby P., Evans P.C., Akhmedov A., Schmiady M.O., Reinehr M., Camici G.G., Lüscher T.F. Resilience of the Internal Mammary Artery to Atherogenesis: Shifting From Risk to Resistance to Address Unmet Needs. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(8):2237-2251. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.316256.

8. Borović M.L., Borović S., Perić M., Vuković P., Marinković J., Todorović V., Radak D., Lacković V. The internal thoracic artery as a transitional type of artery: a morphological and morphometric study. Histol Histopathol. 2010;25(5):561-76. doi: 10.14670/HH-25.561.

9. Barry M., Touati G., Chardon K., Laude M., Libert J.P., Sevestre H. Histologic study of coronary, radial, ulnar, epigastric and internal thoracic arteries: application to coronary artery bypass grafts. Surg Radiol Anat. 2007;29(4):297-302. doi: 10.1007/s00276-007-0214-4.

10. Frolov A., Lobov A., Kabilov M., Zainullina B., Tupikin A., Shishkova D., Markova V., Sinitskaya A., Grigoriev E., Markova Y., Kutikhin A. Multi-Omics Profiling of Human Endothelial Cells from the Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Reveals Molecular but Not Functional Heterogeneity. Int J Mol Sci. 2023;24(19):15032. doi: 10.3390/ijms241915032.

11. Shannon P., Markiel A., Ozier O., Baliga N.S., Wang J.T., Ramage D., Amin N., Schwikowski B., Ideker T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res. 2003;13(11):2498-504. doi: 10.1101/gr.1239303.

12. Frolov A.V. Morfofunkcional'naja sistema konduit-arterija: kliniko-patofiziologicheskaja koncepcija kak osnova jeffektivnosti autoarterial'nogo koronarnogo shuntirovanija. [dissertation] Kemerovo, 2023. (In Russian)

13. Anders S., Pyl P.T., Huber W. HTSeq--a Python framework to work with high-throughput sequencing data. Bioinformatics. 2015;31(2):166-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btu638.

14. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., Botstein D., Butler H., Cherry J.M., Davis A.P., Dolinski K., Dwight S.S., Eppig J.T., Harris M.A., Hill D.P., Issel-Tarver L., Kasarskis A., Lewis S., Matese J.C., Richardson J.E., Ringwald M., Rubin G.M., Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. Nat Genet. 2000;25(1):25-9. doi: 10.1038/75556.

15. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology resource: enriching a GOld mine. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D325-D334. doi: 10.1093/nar/gkaa1113.

16. Gillespie M., Jassal B., Stephan R., Milacic M., Rothfels K., Senff-Ribeiro A., Griss J., Sevilla C., Matthews L., Gong C. et al. The reactome pathway knowledgebase 2022. Nucleic Acids Res. 2022;50(D1):D687-D692. doi: 10.1093/nar/gkab1028.

17. Griss J., Viteri G., Sidiropoulos K., Nguyen V., Fabregat A., Hermjakob H. ReactomeGSA - Efficient Multi-Omics Comparative Pathway Analysis. Mol Cell Proteomics. 2020;19(12):2115-2125. doi: 10.1074/mcp.TIR120.002155.

18. UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D480-D489. doi: 10.1093/nar/gkaa1100..

19. Kanehisa M., Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Res. 2000;28(1):27-30. doi: 10.1093/nar/28.1.27.

20. Kanehisa M., Furumichi M., Sato Y., Ishiguro-Watanabe M., Tanabe M. KEGG: integrating viruses and cellular organisms. Nucleic Acids Res. 2021;49(D1):D545-D551. doi: 10.1093/nar/gkaa970.

21. Glukhov A.I., Khuchua Z.A., Grizunova G.K., Astakhov D.V., Danilevskiy M.I. Interactomics in translational medicine. Sechenov Medical Journal. 2018; 31(1): 4-15. 9In Russian)

22. Becker L.M., Chen S.H., Rodor J., de Rooij L.P.M.H., Baker A.H., Carmeliet P. Deciphering endothelial heterogeneity in health and disease at single-cell resolution: progress and perspectives. Cardiovasc Res. 2023;119(1):6-27. doi: 10.1093/cvr/cvac018.

23. Shishkova D., Markova V., Sinitsky M., Tsepokina A., Frolov A., Zagorodnikov N., Bogdanov L., Kutikhin A. Co-Culture of Primary Human Coronary Artery and Internal Thoracic Artery Endothelial Cells Results in Mutually Beneficial Paracrine Interactions. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8032. doi: 10.3390/ijms21218032.

24. Lee M.D., Buckley C., Zhang X., Louhivuori L., Uhlén P., Wilson C., McCarron J.G. Small-world connectivity dictates collective endothelial cell signaling. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(18):e2118927119. doi: 10.1073/pnas.2118927119.

25. Richards A.L, Eckhardt M., Krogan N.J. Mass spectrometry-based protein-protein interaction networks for the study of human diseases. Mol Syst Biol. 2021;17(1):e8792. doi: 10.15252/msb.20188792 792.

26. Claesson-Welsh L., Dejana E., McDonald D.M. Permeability of the Endothelial Barrier: Identifying and Reconciling Controversies. Trends Mol Med. 2021;27(4):314-331. doi: 10.1016/j.molmed.2020.11.006.

27. Mussbacher M., Schossleitner K., Kral-Pointner J.B., Salzmann M., Schrammel A., Schmid J.A. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2022;24(6):483-492. doi: 10.1007/s11883-022-01023-9.

28. Komarova Y.A., Kruse K., Mehta D., Malik A.B. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. Circ Res. 2017;120(1):179-206. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306534.

29. Legerstee K., Houtsmuller A.B. A Layered View on Focal Adhesions. Biology (Basel). 2021;10(11):1189. doi: 10.3390/biology10111189 .

30. Kim J., Mooren O.L., Onken M.D., Cooper J.A. Septin and actin contributions to endothelial cell-cell junctions and monolayer integrity. Cytoskeleton (Hoboken). 2023;80(7-8):228-241. doi: 10.1002/cm.21732.

31. Leclech C., Natale C.F., Barakat A.I. The basement membrane as a structured surface - role in vascular health and disease. J Cell Sci. 2020;133(18):jcs239889. doi: 10.1242/jcs.239889.

32. hompson M., Sakabe M., Verba M., Hao J., Meadows S.M., Lu Q.R., Xin M. PRDM16 regulates arterial development and vascular integrity. Front Physiol. 2023;14:1165379. doi: 10.3389/fphys.2023.1165379.

33. Luo Z., Yao J., Wang Z., Xu J. Mitochondria in endothelial cells angiogenesis and function: current understanding and future perspectives. J Transl Med. 2023;21(1):441. doi: 10.1186/s12967-023-04286-1.

34. Hou S., Li Z., Dong J., Gao Y., Chang Z., Ding X., Li S., Li Y., Zeng Y., Xin Q., Wang B., Ni Y., Ning X., Hu Y., Fan X., Hou Y., Li X., Wen L., Zhou B., Liu B., Tang F., Lan Y. Heterogeneity in endothelial cells and widespread venous arterialization during early vascular development in mammals. Cell Res. 2022;32(4):333-348. doi: 10.1038/s41422-022-00615-z.

35. Schmelzer C.E.H., Duca L. Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. FEBS J. 2022;289(13):3704-3730. doi: 10.1111/febs.15899.

36. Andraska E., Skirtich N., McCreary D., Kulkarni R., Tzeng E., McEnaney R. Simultaneous Upregulation of Elastolytic and Elastogenic Factors Are Necessary for Regulated Collateral Diameter Expansion. Front Cardiovasc Med. 2022;8:762094. doi: 10.3389/fcvm.2021.762094.

37. Tejero J., Shiva S., Gladwin M.T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. Physiol Rev. 2019;99(1):311-379. doi: 10.1152/physrev.00036.2017.

38. Kawashima S., Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):998-1005. doi: 10.1161/01.ATV.0000125114.88079.96.

39. Ozaki M., Kawashima S., Yamashita T., Hirase T., Namiki M., Inoue N., Hirata K., Yasui H., Sakurai H., Yoshida Y., Masada M., Yokoyama M. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase accelerates atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. J Clin Invest. 2002;110(3):331-40. doi: 10.1172/JCI15215.

Для цитирования: *Фролов А.В. Характеристика интерактома артерио-артериального континуума морфофункциональной системы «кондуит – артерия» в ходе моделирования in silico. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-73-87*

To cite: *Frolov A.V. Interactome characteristics of morphofunctional system conduit-atery arterio-arterial continuum during in modeling in silico. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-73-87*

УДК 616.127-005.8
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96

ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ДЕЛЬТОРФИНА II ПРИ РЕПЕРФУЗИИ СЕРДЦА. РОЛЬ NO-СИНТАЗЫ, ГУАНИЛИЛЦИКЛАЗЫ, цГМФ, МРТ-ПОРЫ

С.В. Попов[1], А.В. Мухомедзянов[1], Б.К. Курабатов[1], В.Н. Азев[2], Г.З. Суфианова[3], М.С. Хлёсткина[3], А.Ш. Сарыбаев[4], Л.Н. Маслов[1]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012; [2] Филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, проспект Науки, 6, Пущино, Московская область, Российская Федерация, 142290; [3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, 54, Тюмень, Российская Федерация, 625023; [4] Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, ул. Тоголока Молдо, 3, Бишкек, Кыргызстан, 720040

Основные положения

• Селективный агонист δ_2-опиоидных рецепторов дельторфин II повышает толерантность сердца к реперфузии за счет активации гуанилилциклазы, стимуляции синтеза цГМФ, активации саркК$_{АТФ}$-каналов и блокады МРТ-поры.

Цель	Оценить роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II на модели ишемии и реперфузии сердца крысы.
Материалы и методы	Коронароокклюзию (45 мин) и реперфузию (2 ч) воспроизводили у крыс, наркотизированных хлоралозой. Селективный агонист δ_2-опиоидных рецепторов дельторфин II вводили внутривенно в дозе 120 мкг/кг за 5 мин до реперфузии. Ингибитор NO-синтазы L-NAME, ингибитор гуанилилциклазы ODQ, блокатор МРТ-поры атрактилозид вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии. В ткани миокарда определяли уровень цАМФ и цГМФ.
Результаты	Обнаружено, что дельторфин II вызывает уменьшение размера инфаркта в два раза. L-NAME не влиял на кардиопротекторное действие дельторфина. Атрактилозид и ODQ полностью устраняли инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина. Дельторфин II вызывал повышение уровня цГМФ в миокарде, но не влиял на уровень цАМФ.
Заключение	Анализ и обобщение полученных данных и результатов предыдущих исследований свидетельствуют о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией δ_2-опиоидных рецепторов, расположенных в кардиомиоцитах, с последующей активацией гемоксигеназы-1, увеличением продукции CO, стимуляцией гуанилилциклазы и активацией протеинкиназы G. Предполагаемыми конечными эффекторами являются МРТ-пора и саркК$_{АТФ}$-канал. В свою очередь NO-синтаза не участвует в передачи сигнала от δ_2-ОР на МРТ-пору и саркК$_{АТФ}$-канал.

Ключевые слова	Сердце • Ишемия-реперфузия • Опиоидные рецепторы • МРТ-пора • К$_{АТФ}$-каналы

Поступила в редакцию: *23.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *11.08.2024;* ***принята к печати:*** *24.09.2024*

Для корреспонденции: *Александр Валерьевич Мухомедзянов, sasha_m91@mail.ru; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*

Corresponding author: *Alexander V. Mukhomedzyanov, sasha_m91@mail.ru; address: 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012*

INFARCT-REDUCING EFFECT OF DELTORPHIN II IN REPERFUSION OF THE HEART. THE ROLE OF NO-SYNTHASE, GUANYLYLCYCLASE, cGMP, MPT PORE

S.V. Popov[1], A.V. Mukhomedzyanov[1], B.K. Kurbatov[1], V.N. Azev[2], G.Z. Sufianova[3], M.S. Khlestkina[3], A.Sh. Sarybaev[4], L.N. Maslov[1]

[1] 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; [2] Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 6, prospect Nauki, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation, 142290; [3] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 54, Odesskaya St., Tyumen, Russian Federation, 625023: [4] National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, 3, Togoloka Moldo St., Bishkek, Kyrgyz Republic, 720040

Highlights

• The selective δ_2-opioid receptor agonist deltorphin II increases cardiac tolerance to reperfusion by activating guanylyl cyclase, stimulating cGMP synthesis, activating sarcK_{ATP} channel, and blocking MPT pore.

Aim	To evaluate the role of NO-synthase, guanylyl cyclase, cGMP, MPT pore in the infarct-limiting effect of deltorphin II in the model of ischemia and reperfusion of the rat heart.
Methods	Coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (2 h) were performed in rats anesthetized with chloralose. The selective δ_2-opioid receptor agonist deltorphin II was administered intravenously at a dose of 120 μg/kg 5 min before reperfusion. The NO synthase inhibitor L-NAME, the guanylyl cyclase inhibitor ODQ, and the MPT pore blocker atractyloside were administered intravenously 10 min before reperfusion. The cAMP and cGMP levels were measured in myocardial tissue.
Results	Deltorphin II causes a decrease in infarct size by about 50%. L-NAME did not affect the cardioprotective effect of deltorphin. Atractyloside and ODQ completely abolished the infarct-reducing effect of deltorphin. Deltorphin II caused an increase in the cGMP level in the myocardium, but did not affect the cAMP level.
Conclusion	Analysis and generalization of obtained data and the results of previous studies indicate that the infarct-limiting effect of deltorphin II is associated with activation of δ_2-opioid receptors located in cardiomyocytes, followed by activation of heme oxygenase-1, an increase in CO production, stimulation of guanylyl cyclase, and activation of protein kinase G. The putative end-effectors are MPT pore and sarcK_{ATP} channel. In turn, NO synthase is not involved in signal transduction from δ_2-OR to the MPT pore and sarcK_{ATP} channel.

Keywords Heart • Ischemia/reperfusion • Opioid receptors • MPT pore • K_{ATP} channels

Received: *23.07.2024;* ***received in revised form:*** *11.08.2024;* ***accepted:*** *24.09.2024*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	саркК$_{АТФ}$-канал	– сарколеммальный К$_{АТФ}$-канал
К$_{АТФ}$-каналы	– АТФ-чувствительные К$^+$-каналы	цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
митоК$_{АТФ}$-канал	– митохондриальный КАТФ-канал	цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ОР	– опиоидный рецептор	NOS	– NO-синтаза

Введение

Внутригоспитальная смертность пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное

вмешательство, в кардиологических стационарах составляет 5–7% [1, 2]. За последние годы этот показатель не снизился. Основной причиной смертности пациентов с острым инфарктом миокарда после чрескожного коронарного вмешательства является кардиогенный шок [3, 4], вероятность возникновения которого напрямую зависит от величины инфаркта [5, 6]. Вполне очевидно, что назрела настоятельная необходимость создания новых лекарственных препаратов, способных ограничивать размер инфаркта миокарда и предупреждать появление кардиогенного шока. Инотропные препараты и вазопрессоры, которые используют при возникновении кардиогенного шока, требуют тщательного подбора в зависимости от состояния пациента и обладают рядом побочных эффектов, которые могут усугубить состояние больного [7]. Мы полагаем, что прототипом для создания подобных препаратов могли бы стать опиоидные пептиды.

По мере внедрения в клиническую практику чрескожных коронарных вмешательств все большее значение в патогенезе острого инфаркта миокарда приобретает реперфузионное повреждение сердца. По нашим данным, на его долю приходится до 50% от конечного размера инфаркта после 45-минутной коронарооккклюзии [8]. Между тем опиоиды способны предупреждать возникновение реперфузионного повреждения сердца [8, 9] и улучшать сократимость сердца при реперфузии [10]. Опиоидные пептиды не проходят через гематоэнцефалический барьер, поэтому лишены центральных побочных эффектов морфина и других опиоидов (угнетение дыхательного центра, наркотическая зависимость) [11]. Прототипом нового лекарственного препарата мог бы стать селективный пептидный агонист δ_2-опиоидных рецепторов (ОР), который бы уменьшал размер инфаркта при реперфузии сердца [8]. Установлено, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина является следствием активации периферических δ_2-ОР, расположенных в кардиомиоцитах [8]. Молекулярный механизм кардиопротекторного эффекта дельторфина II при реперфузии сердца оставался неизвестен. Мы предположили, что в его реализации могут участвовать МРТ-пора (mitochondrial permeability transition pore), АТФ-чувствительные K^+-каналы ($K_{АТФ}$-каналы), NO-синтаза (NOS), NO-чувствительная гуанилилциклаза, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и протеинкиназа G.

Гипотетическими конечными эффекторами ишемического пре- и посткондиционирования являются МРТ-пора и $K_{АТФ}$-каналы [12, 13]. В обеспечении толерантности сердца к ишемии-реперфузии важную роль играют NOS, гуанилилциклаза, цГМФ и протеинкиназа G [12]. Опираясь на указанные сведения, мы предположили, что эти молекулярные структуры могут быть задействованы в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина II при реперфузии сердца.

Цель исследования – оценить роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры в инфаркт-лимитирующем влиянии дельторфина II при реперфузии сердца

Материалы и методы

Исследование выполнено на 132 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением директивы Европарламента и Совета Европейского союза (2010/63/EU), регламентирующих использование животных в научных целях. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.12.2020).

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением α-хлоралозы (60 мг/кг, Sigma-Aldrich, США) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series (CWE Inc., США). Коронарооккклюзию и реперфузию осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [14]. Регистрация систолического артериального давления (АД) осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., США). Измерение АД проводили путем канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L, сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 и персональным компьютером. Данный прибор также использовался для регистрации электрокардиограммы. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска лигатуру вновь затягивали, миокард окрашивали струйно через аорту 5% перманганатом калия. Зоной риска принято называть миокард, подвергнутый ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, США). Визуализацию зоны некроза от зоны риска осуществляли путем окрашивания 1% раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида (Sigma-Aldrich, США) в течение 30 мин при 37 °C. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался. После окончания окраски срезы помещали в 10% раствор формаль-

дегида на одни сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050 (Hewlett-Packard, США). Размер зоны риска и зоны инфаркта определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (зоны риска).

Блокаторы вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии, а дельторфин II – за 5 мин до реперфузии. Каждая экспериментальная группа включала по 12 особей. В группу контроля вошли животные, которым вводили физиологический раствор.

В эксперименте использовали следующие фармакологические агенты: селективный агонист δ2-OP дельторфин II – в дозе 0,12 мг/кг [8], ингибитор NO-синтазы L-NAME – в дозе 10 мг/кг [15], ингибитор гуанилатциклазы ODQ – в дозе 1 мг/кг [16], блокатор MPT-поры атрактилозид – в дозе 5 мг/кг [17].

Все препараты растворяли в 0,9% NaCl, за исключением ODQ, который растворяли в смеси DMSO / 20% β-гидроксипропил-циклодекстрине (1:9). Как показали наши предварительные эксперименты, подобная смесь, которую водили в дозе 1 мл/кг, не влияет на размер инфаркта [8].

Дельторфин-II был приобретен в компании PolyPeptide Laboratories (СШАА), L-NAME – в компании Sigma-Aldrich (США), атрактилозид – в MedChemExpress (США), ODQ – в компании Tocris (Великобритания). Наборы для определения циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и цГМФ были куплены в компании Cloud-Clone Corporation (КНР).

Определение циклических нуклеотидов. Ткань миокарда подвергали заморозке в жидком азоте. Экстракцию циклонуклеотидов из ткани миокарда проводили описанным нами ранее методом [17]. Уровень цАМФ и цГМФ определяли в зоне риска через 15 мин после начала реперфузии.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка, для значений, отличных от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных использовали двухфакторный анализ ANOVA с последующим применением апостериорного критерия (поправка Бонферрони). Результаты экспериментов представлены в виде медианы и квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Мы установили, что коронарооккклюзия и реперфузия не влияли на показатели гемодинамики (АД и частоту сердечных сокращений). Дельторфин II также не менял систолическое АД и частоту сердечных сокращений (табл. 1).

Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований [8]. Атрактилозид и ODQ также не меняли частоту сердечных сокращений и АД. Ингибитор NO-синтазы L-NAME повышал систолическое АД и снижал частоту сердечных сокращений за счет стимуляции барорефлекса (см. табл. 1). Следует отметить, что ни один из трех

Таблица 1. Показатели ЧСС (уд/мин) и систолического АД (мм рт. ст.) у крыс при коронарооккклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин) (Me [25%; 75%])
Table 1. Heart rate (beats/min) and systolic blood pressure (mmHg) in rats with coronary occlusion (45 min) and reperfusion (120 min) (Me [25%; 75%])

Группа / Group	Перед ишемией / Before ischemia	Перед реперфузией / Before reperfusion	Через 30 минут реперфузии / After 30 minutes of reperfusion	Через 2 часа реперфузии / After 2 hours of reperfusion
ЧСС / HR				
Контроль / Control	367 [363; 371]	360 [358; 369]	354 [347; 360]	346 [340; 351]
Дельторфин II / Deltorfin II	364 [358; 369]	358 [353; 364]	352 [348; 355]	343 [338; 348]
L-NAME	366 [360; 370]	335 [330; 341]*	318 [314; 323]*	304 [297; 311]*
ODQ	367 [361; 373]	363 [357; 368]	357 [351; 364]	350 [343; 356]
Атрактилозид / Atractyloside	363 [357; 368]	357 [351; 363]	350 [345; 356]	341 [337; 345]
САД / SBP				
Контроль / Control	124 [121; 127]	121 [117; 125]	118 [113; 121]	114 [109; 118]
Дельторфин II / Deltorfin II	121 [117; 125]	120 [118; 122]	116 [111; 119]	112 [107; 116]
L-NAME	123 [120; 128]	145 [142; 148]*	155 [151; 160]*	161 [157; 166]*
ODQ	126 [122; 130]	123 [120; 126]	120 [116; 124]	115 [111; 120]
Атрактилозид / Atractyloside	128 [125; 132]	125 [122; 129]	121 [117; 125]	117 [114; 121]

Примечание: ** $p < 0,05$ по сравнению с контролем; САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.*
Note: ** $p < 0,05$ vs control; HR – heart rate; SBP – systolic blood pressure.*

блокаторов (атрактилозид, ODQ, L-NAME) не влиял на размер инфаркта. Дельторфин II уменьшал размер инфаркта в два раза (рис. 1).

Предварительное (за 10 мин до реперфузии) введение L-NAME не влияло на кардиопротекторный эффект дельторфина II. Блокатор МРТ-поры атрактилозид полностью устранял инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II, так же действовал ингибитор NO-чувствительной гуанилилциклазы ODQ (см. рис. 1).

Дельторфин II увеличивал уровень цГМФ в миокарде в два раза по сравнению с ишемией-реперфузией и контролем, но не влиял на содержание цАМФ в ткани миокарда (табл. 2).

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II зависит от блокады МРТ-поры этим пептидом. Ранее нами показано, что кардиопротекторный эффект дельторфина II зависит от открытия сарколеммальных $К_{АТФ}$-каналов (сарк$К_{АТФ}$-каналов) [19]. Митохондриальный $К_{АТФ}$-канал (мито$К_{АТФ}$-канал) не участвует в дельторфин-индуцированном повышении толерантности сердца к реперфузии [19]. Следовательно, гипотетическими конечными эффекторами инфаркт-лимитирующего эффекта дельторфина II являются МРТ-пора и сарк$К_{АТФ}$-канал. При передаче сигнала от δ_2-ОР к МРТ-поре и сарк$К_{АТФ}$-каналу, вероятно, может быть задействована NOS.

Ранее было документально подтверждено участие NOS в кардиопротекторном влиянии опиоидного пептида Eribis 94, агониста μ-ОР [20]. Однако ингибитор NO-синтазы L-NAME не влиял на инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина. Следовательно, NOS не является тем промежуточным звеном, которое обеспечивает передачу сигнала от δ_2-ОР к МРТ-поре и сарк$К_{АТФ}$-каналу. Логично предположить, что NO-чувствительная гуанилилциклаза также не участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте дельторфина. Однако мы выяснили, что ингибитор NO-чувствительной гуанилилциклазы ODQ полностью устранял защитное действие дельторфина.

В последние годы появились сообщения о том, что опиоиды могут активировать гемоксигеназу-1 – фермент, который синтезирует оксид углерода [21, 22]. Его активация приводит к повышению устойчивости сердца к ишемии-реперфузии [23]. Опираясь на эти сведения, мы предположили, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина зависит от стимуляции гемоксигеназы-1 и увеличения продукции CO, который наряду с NO может активировать гуанилилциклазу, синтезирующую цГМФ. Действительно, мы наблюдали увеличение уровня цГМФ в ткани миокарда после инъекции дельторфина II. Аналогичное увеличение уровня цГМФ отмечено у крыс с коронароокклюзией после инъекции опиоидного пептида даларгина, агониста μ- и δ-ОР [18]. Может ли цГМФ и протеинкиназа G блокировать МРТ-пору, неизвестно. Однако протеинкиназа G фосфорилирует сарк$К_{АТФ}$-канал, что ведет к его открытию и повышению устойчивости сердца к ишемии-реперфузии [24].

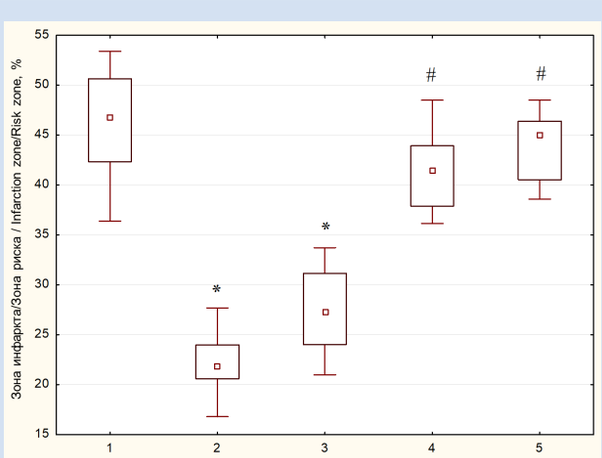


Рисунок 1. Роль NO-синтазы, гуанилатциклазы и МРТ-поры в механизме кардиопротекторного эффекта дельторфина II. Группы: 1 – контроль; 2 – дельторфин II; 3 – дельторфин II + L-NAME; 4 – дельторфин II + ODQ; 5 – дельторфин II + атрактилозид (Me [25%; 75%]). * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с дельторфином II

Figure 1. The role of NO-synthase, the guanylyl cyclase, and MPT pore in the mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II. Groups: 1 – Control; 2 – Deltorphin II; 3 – Deltorphin II + L-NAME; 4 – Deltorphin II + ODQ; 5 – Deltorphin II + Atractyloside (Me [25%; 75%]). * $p < 0.05$ vs control; # $p < 0.05$ vs deltorphin II

Заключение

Анализ и обобщение полученных данных и результатов предыдущих исследований свидетельствует о том, что инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II связан с активацией δ_2-ОР, расположенных в кардиомиоцитах, с последующей активацией гемоксигеназы-1, увеличением

Таблица 2. Влияние дельторфина II на уровень цАМФ и цГМФ при ишемии-реперфузии сердца (Me [25%; 75%])
Table 2. The effect of deltorphin II on the cAMP and cGMP level in ischemia/reperfusion of the heart (Me [25%; 75%])

Группа / Group	цАМФ, нмоль/г / cAMP, nmol/g	цГМФ, нмоль/г / cGMP, nmol/g
Контроль / Control	18,5 [16,2; 20,0]	0,88 [0,76; 1,15]
И/Р / I/R	12,3 [9,7; 14,9]	2,07 [1,72; 2,28]*
Дельторфин II / Deltorfin II	12,8 [8,9; 14,2]	7,4 [5,76; 8,37] *,#

Примечание: *И/Р – ишемия-реперфузия; * $p < 0,05$ по сравнению с контролем; # $p < 0,05$ по сравнению с И/Р; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.*
Note: *I/R – ischemia/reperfusion; * $p < 0.05$ vs control; # $p < 0.05$ vs I/R; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; cGMP – cyclic guanosine monophosphate.*

продукции CO, активирующего гуанилилциклазу, и в конечном итоге стимулирует протеинкиназу G. Представленные данные указывают на то, что события в кардиомиоцитах развиваются следующим образом: дельторфин II → δ_2-OP → гемоксигеназа-1 → CO → гуанилилциклаза → цГМФ → протеинкиназа G → саркК$_{АТФ}$-канал → кардиопротекция или дельторфин II → МРТ-пора → кардиопротекция (рис. 2).

Конфликт интересов

С.В. Попов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Мухомедзянов заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Азев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.З. Суфианова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Хлёсткина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ш. Сарыбаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.Н. Маслов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

В работе использовано оборудование центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ. Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 23-65-10017). Исследования с L-NAME проведены в рамках государственного задания 122020300042-4.

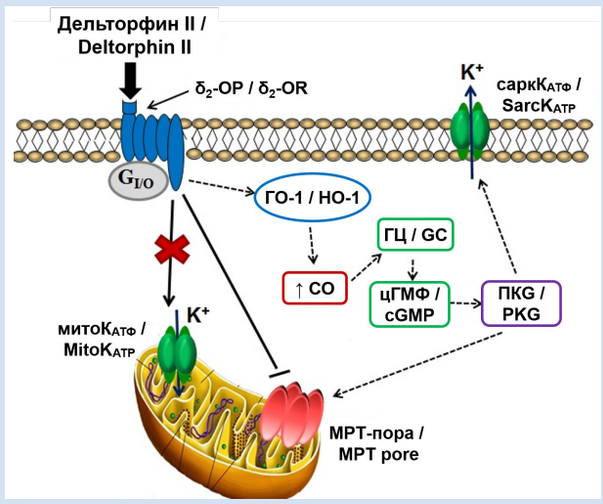


Рисунок 2. Предполагаемый механизм кардиопротекторного действия дельторфина II. Пунктирной линией обозначен возможный механизм

Примечание: *δ2-OP – δ2-опиоидный рецептор; ГО-1 – гемооксигеназа-1; ГЦ – гуанилатциклаза; митоКАТФ-канал – митохондриальный КАТФ-канал; МРТ-пора – митохондриальная пора переменной проницаемости; ПКG – протеинкиназа G; саркКАТФ-канал – сарколеммальный КАТФ-канал; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.*

Figure 2. Proposed mechanism of the cardioprotective effect of deltorphin II. The dotted line in the figure indicates a possible mechanism

Note: *δ2-OR – δ2-opioid receptors; cGMP – cyclic guanosine monophosphate; GC – guanylate cyclase; HO-1 – heme oxygenase-1; MitoKATP – mitochondrial ATP-dependent potassium channel; MPT pore – mitochondrial permeability transition pore; PKG – protein kinase G; SarcKATP – sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel.*

Информация об авторах

Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН директор Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1607-1482

Мухомедзянов Александр Валерьевич, кандидат медицинских наук научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1808-556X

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9603-822X

Азев Вячеслав Николаевич, кандидат химических наук старший научный сотрудник Филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Пущино, Московская область, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3275-4811

Суфианова Галина Зиновьевна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой федерального

Author Information Form

Popov Sergey V., PhD, Professor, Academician, Director of the Research Institute of Cardiology, Branch of the Federal State Budgetary Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1607-1482

Mukhomedzyanov Alexandr V., PhD, Researcher, 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** 0000-0003-1808-556X

Kurbatov Boris K., Researcher, 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** 0000-0001-9603-822X

Azev Viacheslav N., PhD, Senior Researcher, Branch of the Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3275-4811

Sufianova Galina Z., PhD, professor, Head of Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1291-0661

Хлёсткина Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук ассистент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5966-8916

Сарыбаев Акпай Шогаибович, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией Национального Центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан; **ORCID** 0000-0003-2172-9776

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией Научно-исследовательского института кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6020-1598

Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1291-0661

Khlestkina Maria S., PhD, assistant, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tyumen State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5966-8916

Sarybaev Akpay Sh., PhD, professor, Head of Laboratory, National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrahimov at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; **ORCID** 0000-0003-2172-9776

Maslov Leonid N., PhD, professor, Head of Laboratory, 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** 0000-0002-6020-1598

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

3. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., Todd J., Lasorda D., Smith C., Riley R., Marso S., Federici R., Kapur N.K., O'Neill W.W. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895.

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

5. Liakopoulos O.J., Schlachtenberger G., Wendt D., Choi Y.H., Slottosch I., Welp H., Schiller W., Martens S., Welz A., Neuhäuser M., Jakob H., Wahlers T., Thielmann M. Early clinical outcomes of surgical myocardial revascularization for acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock: A

Report From the North-Rhine-Westphalia Surgical Myocardial Infarction Registry. J Am Heart Assoc. 2019; 8(10): e012049. doi: 10.1161/JAHA.119.012049.

6. Braile-Sternieri M.C.V.B., Mustafa E.M., Ferreira V.R.R., Braile Sabino S., Braile Sternieri G., Buffulin de Faria L.A., Sbardellini B.C., Vianna Queiroz C.O., Braile D.M., Zotarelli Filho I.J. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: systematic review. Cardiol Res. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w.

7. Григорьев Е.В., Баутин А.Е., Киров М.Ю., Шукевич Д.Л., Корнелюк Р.А. Кардиогенный шок при остром коронарном синдроме: современное состояние проблемы диагностики и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020; 2: 73–85. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-73-85.

8. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen P.R. Activation of peripheral δ2-opioid receptor prevents reperfusion heart injury. Eur J Pharmacol. 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302.

9. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliuli I., Oeltgen P.R., Prasad N.R., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid kappa1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. Physiol Res. 2021; 70(4): 523-531. doi: 10.33549/physiolres.934646.

10. Mukhomedzyanov A.V., Zhuk V.V., Maslov L.N., Shipunov A.I., Andrienko O.S., Gadirov R.M. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(pirrolidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. Bull Exp Biol Med. 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y.

11. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для опиоидных пептидов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017; 80(6): 39-44. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44.

12. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. Circ Res. 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.3 05348.

13. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev. 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003.

14. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. Mol Cell Cardiol. 1997; 29 (8): 2187–2195 doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.

15. Fryer R.M., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 294: 451–457.

16. Schindler U., Strobel H., Schönafinger K., Linz W., Löhn M., Martorana P.A., Rütten H., Schindler P.W., Busch A.E., Sohn M., Töpfer A., Pistorius A., Jannek C., Mülsch A. Biochemistry and pharmacology of novel anthranilic acid derivatives activating heme-oxidized soluble guanylyl cyclase. Mol Pharmacol 2006; 69: 1260–1268. doi: 10.1124/mol.105.018747.

17. Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W., Heinen A., Huhn R. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. PLoS One. 2016; 11: e0151025. doi:10.1371/ journal.pone.0151025.

18. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala2,Leu5,Arg6-enkephalin and its possible mechanism. Int J Cardiol. 1993; 40(2): 89-94. doi: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.

19. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N. δ2-Opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal KATP channels. Bull Exp Biol Med. 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2.

20. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. Pharmacology. 2012; 90(1-2): 110-116. doi: 10.1159/000340058.

21. Fan J., Li L., Qu P., Diao Y., Sun Y. κ-Opioid receptor agonist U50488H attenuates postoperative cognitive dysfunction of cardiopulmonary bypass rats through the PI3K/AKT/Nrf2/HO 1 pathway. Mol Med Rep. 2021; 23(4): 293. doi: 10.3892/mmr.2021.11933.

22. Hu Q., Wang Q., Han C., Yang Y. Sufentanil attenuates inflammation and oxidative stress in sepsis-induced acute lung injury by downregulating KNG1 expression. Mol Med Rep. 2020; 22(5): 4298-4306. doi: 10.3892/mmr.2020.11526.

23. Masini E., Vannacci A., Marzocca C., Pierpaoli S., Giannini L., Fantappié O., Mazzanti R., Mannaioni P. F. Heme oxygenase-1 and the ischemia-reperfusion injury in the rat heart. Exp Biol Med. 2003; 228(5): 546-549. doi: 10.1177/15353702-0322805-25.

24. Han J., Kim N., Joo H., Kim E., Earm Y.E. ATP-sensitive K+ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 283(4): H1545-H1554. doi: 10.1152/ajpheart.01052.2001.

REFERENCES

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

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

3. Basir M.B., Lemor A., Gorgis S., Taylor A.M., Tehrani B., Truesdell A.G., Bharadwaj A., Kolski B., Patel K., Gelormini J., Todd J., Lasorda D., Smith C., Riley R., Marso S., Federici R., Kapur N.K., O'Neill W.W. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Vasopressors independently associated with mortality in acute myocardial infarction and cardiogenic shock. Catheter Cardiovasc Interv. 2022; 99(3): 650-657. doi: 10.1002/ccd.29895.

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

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

6. Braile-Sternieri M.C.V.B., Mustafa E.M., Ferreira V.R.R., Braile Sabino S., Braile Sternieri G., Buffulin de Faria L.A., Sbardellini B.C., Vianna Queiroz C.O., Braile D.M., Zotarelli Filho I.J. Main considerations of cardiogenic shock and its predictors: systematic review. Cardiol Res. 2018; 9(2): 75-82. doi: 10.14740/cr715w.

7. Grigoryev E.V., Bautin A.E., Kirov M.Yu., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. Cardiogenic shock associated with acute coronary syndrome: the current state of the problem of diagnostics and intensive care. Article. Annals of Critical Care. 2020; 2: 73–85. doi: 10.21320/1818-474X-2020-2-73-85 (In Russian)

8. Maslov L.N., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Suleiman M.S., Khaliulin I., Oeltgen P.R. Activation of peripheral δ2-opioid receptor prevents reperfusion heart injury. Eur J Pharmacol. 2021; 907: 174302. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174302.

9. Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Tsibulnikov S.Y., Khaliuli I., Oeltgen P.R., Prasad N.R., Maslov L.N. Activation of peripheral opioid kappa1 receptor prevents cardiac reperfusion injury. Physiol Res. 2021; 70(4): 523-531. doi: 10.33549/physiolres.934646.

10. Mukhomedzyanov A.V., Zhuk V.V., Maslov L.N., Shipunov A.I., Andrienko O.S., Gadirov R.M. Cardioprotective effect of opioids, derivatives of amide N-methyl-2-(pirrolidin-1-yl)cyclohexyl-1-amine, under conditions of ischemia/reperfusion of the heart. Bull Exp Biol Med. 2021; 170(6): 710-713. doi: 10.1007/s10517-021-05138-y.

11. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B. Permeability of the blood-brain barrier for opioid peptides. Exp Clin Pharmacol. 2017; 80(6): 39-44. doi: 10.30906/0869-2092-2017-80-6-39-44. (In Russan)

12. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. Circ Res. 2015; 116(4): 674-699. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.3 05348.

13. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev. 2003; 83(4): 1113-1151. doi: 10.1152/physrev.00009.2003.

14. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart. Mol Cell Cardiol. 1997; 29 (8): 2187–2195 doi: 10.1006/jmcc.1997.0454.

15. Fryer R.M., Hsu A.K., Nagase H., Gross G.J. Opioid-induced cardioprotection against myocardial infarction and arrhythmias: mitochondrial versus sarcolemmal ATP-sensitive potassium channels. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 294: 451–457.

16. Schindler U., Strobel H., Schönafinger K., Linz W., Löhn M., Martorana P.A., Rütten H., Schindler P.W., Busch A.E., Sohn M., Töpfer A., Pistorius A., Jannek C., Mülsch A. Biochemistry and pharmacology of novel anthranilic acid derivatives activating heme-oxidized soluble guanylyl cyclase. Mol Pharmacol 2006; 69: 1260–1268. doi: 10.1124/mol.105.018747.

17. Dorsch M., Behmenburg F., Raible M., Blase D., Grievink H., Hollmann M.W., Heinen A., Huhn R. Morphine-induced preconditioning: involvement of protein kinase A and mitochondrial permeability transition pore. PLoS One. 2016; 11: e0151025. doi:10.1371/ journal.pone.0151025.

18. Maslov L.N., Lishmanov Y.B. The anti-arrhythmic effect of D-Ala2,Leu5,Arg6-enkephalin and its possible mechanism. Int J Cardiol. 1993; 40(2): 89-94. doi: 10.1016/0167-5273(93)90269-m.

19. Mukhomedzyanov A.V., Popov S.V., Maslov L.N. δ2-Opioid receptors as a target in designing new cardioprotective drugs: the role of protein kinase C, AMPK, and sarcolemmal KATP channels. Bull Exp Biol Med. 2022; 173(1): 33-36. doi: 10.1007/s10517-022-05487-2.

20. Gross G.J., Hsu A., Nithipatikom K., Pfeiffer A.W., Bobrova I., Bissessar E. Acute and chronic cardioprotection by the enkephalin analogue, Eribis peptide 94, is mediated via activation of nitric oxide synthase and adenosine triphosphate-regulated potassium channels. Pharmacology. 2012; 90(1-2): 110-116. doi: 10.1159/000340058.

21. Fan J., Li L., Qu P., Diao Y., Sun Y. κ-Opioid receptor agonist U50488H attenuates postoperative cognitive dysfunction of cardiopulmonary bypass rats through the PI3K/AKT/Nrf2/HO 1 pathway. Mol Med Rep. 2021; 23(4): 293. doi: 10.3892/mmr.2021.11933.

22. Hu Q., Wang Q., Han C., Yang Y. Sufentanil attenuates inflammation and oxidative stress in sepsis-induced acute lung injury by downregulating KNG1 expression. Mol Med Rep. 2020; 22(5): 4298-4306. doi: 10.3892/mmr.2020.11526.

23. Masini E., Vannacci A., Marzocca C., Pierpaoli S., Giannini L., Fantappié O., Mazzanti R., Mannaioni P. F. Heme oxygenase-1 and the ischemia-reperfusion injury in the rat heart. Exp Biol Med. 2003; 228(5): 546-549. doi: 10.1177/15353702-0322805-25.

24. Han J., Kim N., Joo H., Kim E., Earm Y.E. ATP-sensitive K+ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 283(4): H1545-H1554. doi: 10.1152/ajpheart.01052.2001.

Для цитирования: *Попов С.В., Мухомедзянов А.В., Курабатов Б.К., Азев В.Н., Суфианова Г.З., Хлёсткина М.С., Сарыбаев А.Ш., Маслов Л.Н. Инфаркт-лимитирующий эффект дельторфина II при реперфузии сердца. Роль NO-синтазы, гуанилилциклазы, цГМФ, МРТ-поры. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 88-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96*

To cite: *Popov S.V., Mukhomedzyanov A.V., Kurbatov B.K., Azev V.N., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Sarybaev A.Sh., Maslov L.N. Infarct-reducing effect of deltorphin II in reperfusion of the heart. The role of NO-synthase, guanylylcyclase, cGMP, MPT pore. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 88-96. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-88-96*

УДК 57.085.23:57.085.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-97-106

ORIGINAL STUDIES

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОКСОРУБИЦИНА: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

А.В. Синицкая, М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.О. Поддубняк, М.А. Асанов, А.А. Клюева, М.Ю. Синицкий

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

• Доксорубицин – антибиотик антрациклинового ряда, используемый для лечения некоторых форм онкологических заболеваний, применение которого сопряжено с развитием ряда осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

• Проведенные *in vitro* и *in vivo* эксперименты с применением первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерий и нормолипидемических крыс линии Wistar показали, что воздействие доксорубицина приводит к изменению профиля генной экспрессии эндотелиальных клеток, свидетельствующему о незначительном нарушении ключевых звеньев патогенеза эндотелиальной дисфункции.

Цель	Оценка профиля экспрессии генов-маркеров эндотелиальной дисфункции в эндотелиальных клетках при воздействии доксорубицина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.
Материалы и методы	Использованы коммерческие культуры первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерий, которые подвергались воздействию доксорубицина в концентрации 2 мкг/мл в течение суток, а также нормолипидемические крысы линии Wistar, которым в хвостовую вену в течение четырех недель вводили доксорубицин в концентрации 2 мкг/кг веса. Оценка эндотелиальной дисфункции проведена путем измерения экспрессии генов *VCAM1, ICAM1, SELE, SELP, IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, VWF, SERPINE1, PLAU, PLAT, KLF2, KLF4, NFE2L2, NOS3, SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1, CDH5* и *CDH2* в лизате эндотелиальных клеток, а также в смыве эндотелиального монослоя с нисходящей аорты крыс методом количественной полимеразной цепной реакции.
Результаты	Добавление доксорубицина в концентрации 2 мкг/мл приводило к увеличению экспрессии генов, *IL6, CXCL8* и *CCL2* как в клетках HCAEC, так и в клетках HITAEC, а также к снижению уровня генов *PECAM* и *MIF* и *NOS3* в культурах HCAEC. Уровень мРНК генов транскрипционного фактора *ZEB1* и VE-кадгерина (*CDH5*), а также *CXCL1* был снижен по сравнению с контролем в обеих клеточных линиях. Измерение экспрессии генов в эндотелиальном лизате аорты крыс линии Wistar из экспериментальной группы относительно контроля показало выраженное повышение уровня мРНК генов *Ccl2* и снижение экспрессии генов *Klf2, Plau, Nos3, Cdh2, Serpine, Vwf*.
Заключение	Проведенные *in vitro* и *in vivo* эксперименты с применением первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерий и нормолипидемических крыс линии Wistar показали, что воздействие доксорубицина приводит к изменению профиля генной экспрессии эндотелиальных клеток, свидетельствующему о незначительном нарушении ключевых звеньев патогенеза эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова	Эндотелиальные клетки • Экспрессия генов • Эндотелиальная дисфункция • мРНК • Доксорубицин

Поступила в редакцию: *24.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *05.10.2024;* ***принята к печати:*** *14.11.2024*

Для корреспонденции: *Анна Викторовна Синицкая, annacepokina@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anna Viktorovna Sinitskaya, annacepokina@mail.ru; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

MOLECULAR GENETIC RESPONSE OF ENDOTHELIAL CELLS TO DOXORUBICIN EXPOSURE: RESULTS OF *IN VITRO* AND *IN VIVO* STUDY

A.V. Sinitskaya, M.V. Khutornaya, O.N. Hryachkova, A.O. Poddubnyak, M.A. Asanov, A.A. Klueva, M.Yu. Sinitsky

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

Highlights

• Doxorubicin is an anthracycline–type antibiotic used to treat certain forms of cancer, the use of which is associated with the development of a number of complications in the cardiovascular system.

• *In vitro* and *in vivo* experiments using primary endothelial cells of the coronary and internal thoracic arteries and normolipidemic Wistar rats have shown that exposure to doxorubicin leads to a change in the gene expression profile of endothelial cells, indicating a minor disruption of key links in the pathogenesis of endothelial dysfunction.

Aim	To assess the expression profile of endothelial dysfunction marker genes in endothelial cells exposed to doxorubicin in *in vitro* and *in vivo* experiments.
Methods	The study included commercial cultures of primary human coronary and internal thoracic artery endothelial cells exposed to 2 μg/mL doxorubicin for 24 hours, and normolipidemic Wistar rats, which were injected with 2 μg/kg of body weight doxorubicin into the tail vein for four weeks. Endothelial dysfunction was assessed by measuring the expression of *VCAM1, ICAM1, SELE, SELP, IL6, CXCL8, CCL2, CXCL1, MIF, VWF, SERPINE1, PLAU, PLAT, KLF2, KLF4, NFE2L2, NOS3, SNAI1, SNAI2, TWIST1, ZEB1, CDH5* and *CDH2* genes in endothelial cell lysate and in endothelial monolayer washed from rat descending aorta using quantitative polymerase chain reaction.
Results	2 μg/mL doxorubicin exposure is associated with upregulation of *IL6, CXCL8* and *CCL2* genes in both HCAEC and HITAEC, and downregulation of *PECAM, MIF* and *NOS3* genes in HCAEC. The mRNA level of transcription factors *ZEB1*, VE-cadherin (*CDH5*) and *CXCL1* was lower compared to the control in both cell lines. The assessment of gene expression in the endothelial lysate of aorta explanted from Wistar rats showed increased expression of the *Ccl2* gene and the decreased expression of the *Klf2, Plau, Nos3, Cdh2, Serpine* and *Vwf* genes in the experimental group compared to the control.
Conclusion	*In vitro* and *in vivo* experiments using primary coronary and internal mammary artery endothelial cells and normolipidemic Wistar rats showed that doxorubicin exposure leads to some changes in the gene expression profile of endothelial cells, indicating minor disruption of key links in the pathogenesis of endothelial dysfunction.

Keywords	Endothelial cells • Gene expression • Endothelial dysfunction • mRNA • Doxorubicin

Received: *24.09.2024;* ***received in revised form:*** *05.10.2024;* ***accepted:*** *14.11.2024*

Введение

Эндотелий сосудов – полупроницаемый барьер, регулирующий обмен жидкостями и питательными веществами между кровью и окружающими тканями, нормальное функционирование которого необходимо для поддержания гомеостаза. Наличие хронических заболеваний (сахарный диабет, ожирение, дислипидемия и др.) приводит к нарушению физиологических функций и изменению молекулярно-генетического ландшафта эндотелия, следствием чего является развитие эндотелиальной дисфункции [1]. Эндотелиальная дисфункция может развиваться при нарушении баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов, что служит пусковым фактором вазоспастической дисфункции. В недавних исследованиях продемонстрировано, что эндотелиальная дисфункция может сопровождается эндотелиально-мезенхимальным переходом, возникающим в результате повышения экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии [2]. Вместе с тем показано, что нарушение функций эндотелия может происходить под действием окислительного и нитрозивного стресса при лечении онкологи-

ческих заболеваний антрациклиновыми антибиотиками [3].

К антибиотикам антрациклинового ряда относятся блеомицин, дактиномицин, митомицин, а также доксорубицин, являющийся на сегодняшний день одним из основных препаратов, используемых в химиотерапии [4]. Известно, что доксорубицин вызывает избыточную продукцию активных форм кислорода, влияя на NO-сигналинг, что в конечном итоге приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации [5, 6]. В культурах эндотелиальных клеток доксорубицин вызывает митохондриальную дисфункцию, подавляя антиоксидантные ферменты и увеличивая биоактивность активных форм кислорода [7]. Эксперименты на моделях крупных животных показали, что введение доксорубицина приводит к изменению в различных видах артерий, а также незначительному снижению плотности капилляров [8].

Несмотря на то что негативные эффекты доксорубицина на эндотелий сосудов известны, лежащие в их основе молекулярные механизмы изучены недостаточно. Более того, особый интерес представляет поиск специфических маркеров, позволяющих на ранних стадиях антрациклиновой терапии обнаружить патологические изменения эндотелия. В качестве таких маркеров может быть использована панель генов, разработанная А.Г. Кутихиным и коллегами для скрининга эндотелиальной дисфункции и включающая в себя маркеры провоспалительной и протромбической активации эндотелия, нарушения эндотелиальной механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимального перехода и синтеза монооксида азота [9.].

Цель настоящего исследования – оценка профиля экспрессии генов-маркеров эндотелиальной дисфункции в эндотелиальных клетках при воздействии доксорубицина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Материалы и методы

Для проведения экспериментальной части работ на модели *in vitro* использованы коммерческие культуры клеток первичных эндотелиальных клеток коронарной (HCAEC, 300K-05a, Cell Applications, США) и внутренней грудной (HITAEC, 308K-05a, Cell Applications, США) артерий человека. Клетки размораживали и культивировали во флаконах T-75 в среде для роста клеток Human MesoEndo Growth Medium (212-500, Cell Applications, США). Пересев клеток проводили при достижении 80% конфлюэнтности. Далее в культуральные флаконы добавляли доксорубицина гидрохлорид (Sigma Aldrich, США) в концентрации 2 мкг/мл и инкубировали исследуемые клеточные линии в течение 24 ч, в контрольные культуры добавляли деионизированную воду в объеме, равном объему доксорубицина. Все культуральные работы проводили в стерильных условиях при 37 °C, 5% CO2 и высокой влажности (Sanyo, Япония). По истечении инкубации клетки отмывали холодным фосфатно-солевым буфером (10010023, Thermo Fisher Scientific, США) с дальнейшим лизированием тризолом (15596018, Thermo Fisher Scientific, США) для выделения суммарной РНК.

Для экспериментов на модели *in vivo* использовали самцов нормолипидемических крыс линии Wistar (n = 20) массой тела 250 г в возрасте 10 нед., которых содержали в виварии отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, Россия). Распределение животных по группам и клеткам проводили без рандомизации и критериев включения и исключения. Условия содержания и манипуляции над животными соответствовали положениям Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Всем животным проводили инъекции доксорубицина гидрохлорида (2 мг/кг веса, кумулятивная доза доксорубицина составила 2,4 мг на одно животное) либо 0,9% раствора NaCl (контрольная группа) в хвостовую вену на протяжении четырех недель, без хирургического вмешательства. Через неделю после последней инъекции выводили животных из эксперимента путем внутрибрюшинного введения пентобарбитала натрия (100 мг/кг массы тела) с дальнейшей эксплантацией нисходящей части аорты. Полученный участок аорты промывали от остатков крови 0,9% раствором NaCl, затем проводили смыв внутреннего эндотелиального монослоя лизирующим раствором TRIzol (15596018, Thermo Fisher Scientific, США) для последующего выделения РНК.

РНК выделяли с помощью стандартного протокола гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции. Качество и количество выделенной РНК проверяли на спектрофотометре NanoDrop 2000 (ND 2000C, Thermo Fisher Scientific, США) и спектрофлуориметре Qubit 4 (Q33238, Thermo Fisher Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции проводили на основе выделенной РНК с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (4368814, Thermo Fisher Scientific, США). Количественную ПЦР выполняли с использованием праймеров, синтезированных компанией ЗАО «Евроген» (Россия), и мастер-микса «БиоМастер» UDG HS-qPCR SYBR Blue (2×) (МНС031-2040, ООО «Биолабмикс», Россия) на приборе CFX96 Touch (1855195, BioRad, США). Исследуемые гены и их последовательность представлены в табл. 1. Нормирование результатов ПЦР проводили на референсные гены: для лизата эндо-

Table 1. Последовательности праймеров исследуемых генов
Table 1. Primer sequences of the studied genes

Ген / Gene	Прямой праймер / Forward primer	Обратный праймер / Reverse primer
Последовательность праймеров для измерения экспрессии генов человека (*Homo sapiens*) / Human (*Homo sapiens*) genes		
ACTB	5′-CATCGAGCACGGCATCGTCA-3′	5′-TAGCACAGCCTGGACAGCAAC-3′
GAPDH	5′-AGCCACATCGCTCAGACAC-3′	5′-GCCCAATACGACCAAATCC-3′
B2M	5′-TCCATCCGACATTGAAGTTG-3′	5′-CGGCAGGCATACTCATCTT-3′
VCAM1	5’-CGTCTTGGTCAGCCCTTCCT-3’	5’-ACATTCATATACTCCCGCATCCTTC-3’
ICAM1	5’-TTGGGCATAGAGACCCCGTT-3’	5’-GCACATTGCTCAGTTCATACACC-3’
PECAM1	5’-TGGCGCATGCCTGTAGTA-3’	5’-TCCGTTTCCTGGGTTCAA-3’
SELE	5’-GCACAGCCTTGTCCAACC-3’	5’-ACCTCACCAAACCCTTCG-3’
SELP	5′-ATGGGTGGGAACCAAAAAGG-3′	5′-GGCTGACGGACTCTTGATGTAT-3′
IL6	5′-GGCACTGGCAGAAAACAACC-3′	5′-GCAAGTCTCCTCATTGAATCC-3′
CXCL8	5′-CAGAGACAGCAGAGCACAC-3′	5′-AGTTCTTTAGCACTCCTTGGC-3′
CCL2	5′-TTCTGTGCCTGCTGCTCATAG-3′	5′-AGGTGACTGGGGCATTGATTG-3′
CXCL1	5′-GCTTGCCTCAATCCTGCATCC-3′	5′-ACAATCCAGGTGGCCTCTGC-3′
MIF	5′-GGTGTCCGAGAAGTCAGGCA-3′	5′-GGGGCACGTTGGTGTTTACG-3′
VWF	5’-CCTTGACCTCGGACCCTTATG-3’	5’-GATGCCCGTTCACACCACT-3’
SERPINE1	5’-CGCCGCCTCTTCCACAAATC-3’	5’-AGGGCAGTTCCAGGATGTCG-3’
PLAU	5’-CCTGGGTCGCTCAAGGCTTA-3’	5’-CACACCTGCCCTCCTTGGAA-3’
PLAT	5’-TGGAGCAGTCTTCGTTTCGC-3’	5’-CCATGACTGATGTTGCTGGTA-3’
NOS3	5′-GTGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3′	5′-CCGAGCCCGAACACACAGAAC-3′
SNAI1	5’-CAGACCCACTCAGATGTCAAGAA-3’	5’-GGGCAGGTATGGAGAGGAAGA-3’
SNAI2	5’-ACTCCGAAGCCAAATGACAA-3’	5’-CTCTCTCTGTGGGTGTGTGT-3’
TWIST1	5’-GTCCGCAGTCTTACGAGGAG-3’	5’-GCTTGAGGGTCTGAATCTTGCT-3’
ZEB1	5’-GATGATGAATGCGAGTCAGATGC-3’	5’-ACAGCAGTGTCTTGTTGTTGT-3’
CDH5	5’-AAGCGTGAGTCGCAAGAATG-3’	5’-TCTCCAGGTTTTCGCCAGTG-3’
CDH2	5’-GCTTCTGGTGAAATCGCATTA-3’	5’-AGTCTCTCTTCTGCCTTTGTAG-3’
Последовательность праймеров для измерения экспрессии генов лабораторной крысы (*Rattus norvegicus*) / Rat (*Rattus norvegicus*) genes		
Actb	5’-ACAACCTTCTTGCAGCTCCTC-3’	5’-CCATACCCACCATCACACCCT-3’
B2m	5’-GGTGACCGTGATCTTTCTGGTG-3’	5’-TGAGGAAGTTGGGCTTCCCATT-3’
Tbp	5’-TGCCAAGTGTGAGCCTCTCC-3’	5’-TGGGTTATCGCACGCACCAT-3’
Vcam1	5’-GGAAATGCCACCCTCACCTTA-3’	5’-TCCAGGGGAGATGTCAACACAGT-3’
Icam1	5’-CGACATTGGGGAAGACAGCAG-3’	5’-TCCACTCGCTCTGGGAACG-3’
Sele	5’-TGTGGTCCAAGAGGGGAGTG-3’	5’-GCCCACTGCAACTCATGTTCA-3’
Selp	5’-GCCCTCCAATGTGTGAAGCC-3’	5’-CAGGTGGAGCCGACACTGAA-3’
Il6	5’-AGCCCACCAGGAACGAAAGTC-3’	5’-AGGGAAGGCAGTGGCTGTCA-3’
Ccl2	5’-ACGCTTCTGGGCCTGTTGTT-3’	5’-TCCAGCCGACTCATTGGGAT-3’
Cxcl1	5’-CACTGCACCCAAACCGAAGT-3’	5’-TGGGGACACCCTTTAGCATCT-3’
Mif	5’-GTCACGTAGCTCAGGTCCCA-3’	5’-CTCGGAGAGAAACCCCTCTG-3’
Vwf	5’-AACCCACGCTTGACCAGGTT-3’	5’-CTGTCAGCGCAGGAGCAAAC-3’
Serpine1	5’-CTCAACCCAGGCCGACTTCA-3’	5’-CACTGTGCCGCTCTCGTTCA-3’
Plau	5’-GTGGTGGGAGCCTCATCAGT-3’	5’-CGCTTCGACTGACCCAGGTA-3’
Plat	5’-GGGACCAACTGAGGACTGCT-3’	5’-GCCCTCCACGCTGTGTAAGT-3’
Klf2	5’-CACCAACTGCGGCAAGACCT-3’	5’-GTAGTGGCGGGTAAGCTCGTCA-3’
Klf4	5’-GACTATGCAGGCTGTGGCAAA-3’	5’-CGGTAGTGCCTGGTCAGTTCA-3’
Nfe2l2	5’-CAGTGGATCTGTCAGCTACTCC-3’	5’-CTCTCAACGTGGCTGGGAAT-3’
Nos3	5’-GGTGACCAGCACATTTGGCA-3’	5’-GCCGCCAAGAGGATACCAGT-3’
Snai1	: 5’-TGGGCCAACTTCCCAAGCA-3’	5’-GTGGGAGCAGGAGAAAGGCT-3’
Snai2	5’-GCCCAACTACAGCGAACTGGA-3’	5’-TGGAATGGAACTGCTGATGTCC-3’
Twist1	5’-ATGTCCGCGTCCCACTAGCA-3’	5’-CCCCACGCCCTGATTCTTGT-3’
Zeb1	5’-CCAGTGAAGGTGATCCAGCCA-3’	5’-CTTTTTGGGTGGCGTGCAGT-3’
Cdh5	5’-ACAAGGACGTGGTGCCAGTA-3’	5’-GGGCATCCCATTGTCGGAGA-3’
Cdh2	5’-ACCCAGGAAAAGTGGCAGGT-3’	5’-GCTGTGCTTGGCGAGTTGTC-3’

телиальных клеток человека *ACTB, GAPDH* и *B2M*, для эндотелиального лизата крыс *Actb, Tbp* и *B2m*.

Статистический анализ данных осуществляли в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Экспрессию генов рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$ и выражали в виде кратности ее изменения в экспериментальной группе относительно контроля. Данные представлены в виде среднего арифметического (m) и стандартного отклонения (SD). Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Показано, что добавление доксорубицина в концентрации 2 мкг/мл приводит к выраженному увеличению экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины (*IL6, CXCL8*) и хемокины (*CCL2*), как в клетках HCAEC, так и HITAEC. Вместе с тем отмечено значимое снижение уровня мРНК генов *PECAM* и *MIF*, а также *NOS3* в культурах HCAEC. При этом в обеих изученных клеточных линиях гены-маркеры эндотелиально-мезенхимального перехода *SNAI1, SNAI2* и *TWIST1* не экспрессировались, а уровень мРНК генов транскрипционного фактора *ZEB1* и VE-кадгерина (*CDH5*), а также *CXCL1* был снижен по сравнению с контролем. Помимо этого, наблюдались различия в профиле генной экспрессии молекул протромботической активации эндотелия между двумя клеточными линиями. Так, в клетках HITAEC определено снижение экспрессии генов *vWF* (фактор фон Виллебранда) и *SERPINE1* (ингибитор активатора плазминогена), увеличение экспрессии гена *PLAT*, а в клетках HCAEC наблюдалась гипоэкспрессия генов *PLAU* и *PLAT* (табл. 2).

Измерение экспрессии генов в эндотелиальном лизате аорты крыс линии Wistar из экспериментальной группы относительно контроля показало выраженное повышение уровня мРНК генов моноцитарного хемоаттрактантного белка (*Ccl2*) и снижение экспрессии генов *Klf2, Plau, Nos3, Cdh2, Serpine, Vwf*. Экспрессия остальных генов существенно не различалась (табл. 3).

Обсуждение

В проведенном исследовании продемонстрированы различия в профиле генной экспрессии эндотелиальных клеток при воздействии доксорубицина в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Доксорубицин – антибиотик антрациклинового ряда, широко применяемый для лечения некоторых форм онкологических заболеваний. Наряду с положительной динамикой при лечении пациентов данным антибиотиком наблюдается развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность, кардиомиопатии), которые могут проявляться как на момент лечения, так и через несколько лет после его завершения [10]. В качестве основных механизмов развития кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, на сегодняшний день принято рассматривать окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение регуляции ионов кальция и железа, а также аэрофагию [11–13].

Наряду с изучением кардиотоксических эффектов при терапии доксорубицином в последние пять лет особое внимание уделяется сосудистой токсичности [14]. Антиагрегантная, антикоагулянтная и противовоспалительная функции эндотелия обеспечиваются только в случае его нормального функционирования. Нарушение целостности эндотелия любым из триггеров физической или химической природы может являться пусковым фактором развития эндотелиальной дисфункции, а также серьезных заболеваний сердечно-сосудистого континуума (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, венозная тромбоэмболия) [15]. Ключевыми признаками эндотелиальной дисфункции служат повышенная адгезия лейкоцитов к эндотелиальному монослою (провоспалительная активация эндотелия), нарушение биосинтеза монооксида азота, нарушение эндотелиальной механотрансдукции, эндотелиально-мезенхимальный переход и протромбическая активация эндотелия [16–18].

Провоспалительная активация эндотелия включает два важных этапа. Во-первых, это связывание рецепторов лейкоцитов соответствующими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, во-вторых, увеличение секреции провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками [19]. Полученные нами результаты в экспериментах *in vitro* продемонстрировали повышенный уровень экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины (*IL6, CXCL8 и CCL2*) в ответ на экспозицию клеток доксорубицином, в то время как экспрессия генов, кодирующих молекулы клеточной адгезии (*VCAM, ICAM и SELE*), значимо не различалась в экспериментальных культурах относительно контроля. Вместе с тем в смывах эндотелиального монослоя нисходящей аорты (эксперимент *in vivo*) обнаружена гиперэкспрессия гена *Ccl2*, для остальных генов значимых изменений не определено. Таким образом, можно сделать вывод о том, что экспозиция первичных эндотелиальных клеток как коронарной, так и внутренней грудной артерии доксорубицином в экспериментах *in vitro* приводит к их выраженной провоспалительной активации, однако в эндотелии аорты лабораторных животных данного феномена не зарегистрировано.

На сегодняшний день опубликован ряд работ, посвященных описанию развития эндотелиально-мезенхимального перехода на фоне лечения доксорубицином. Эндотелиально-мезенхимальный

Таблица 2. Изменение экспрессии генов в эндотелиальном лизате клеток, экспонированных доксорубицином
Table 2. Gene expression profile of endothelial cells exposed to doxorubicin

Ген / Gene		Первичные эндотелиальные клетки коронарной артерии / Human coronary artery endothelial cells			Первичные эндотелиальные клетки внутренней грудной артерии / Human internal thoracic artery endothelial cells		
		Контроль / Control	Доксорубицин, 2 мкг/мл / 2 μg/mL doxorubicin	Кратность изменения экспрессии / Fold-change	Контроль / Control	Доксорубицин, 2 мкг/мл / 2 μg/mL doxorubicin	Кратность изменения экспрессии/ Fold-change
Провоспалительная активация эндотелия / Proinflammatory endothelial activation							
VCAM	ΔCt, m ± SD	0,0008133 ± 0,0001306	0,0009718 ± 0,0005155	1,19	0,004498	0,01730 ± 0,01040	2,09
	p	0,8073			0,3504		
ICAM	ΔCt, m ± SD	0,09610 ± 0,02070	0,09119 ± 0,02779	0,94	0,08484 ± 0,007434	0,02330 ± 0,005957	0,27
	p	0,4499			0,0238		
PECAM	ΔCt, m ± SD	1,510 ± 0,1178	0,2989 ± 0,01266	**0,19**	0,6243 ± 0,009222	0,4510 ± 0,04143	**0,72**
	p	**0,0006**			**0,0260**		
SELE	ΔCt, m ± SD	0,003465 ± 0,0009092	0,002304 ± 0,0007048	0,66	NA	NA	NA
	p	0,0672			NA	NA	
SELP	ΔCt, m ± SD	0,003835 ± 0,0009092	0,001304 ± 0,0007048	0,34	0,009203 ± 0,000	0,01862 ± 0,000	2,02
	p	0,0582			0,05		
IL6	ΔCt, m ± SD	0,003342992 ± 0,0001656	0,007628698 ± 0,0005912	**2,28**	0,00365436 ± 0,000	0,011307283 ± 0,004463	**3,09**
	p	**0,0023**			**0,2914**		
CXCL8	ΔCt, ΔCt, m ± SD	0,06555 ± 0,004207	0,4279 ± 0,05450	**6,52**	0,013554218 ± 0,002012	0,043319441 ± 0,00198	**3,19**
	p	**0,0002**			**0,7750**		
CCL2	ΔCt, ΔCt, m ± SD	0,47132 ± 0,005642	1,989 ± 0,2416	**4,22**	0,1208 ± 0,09103	0,4832 ± 0,01731	**4,00**
	p	**0,0013**			**0,0736**		
CXCL1	ΔCt, ΔCt, m ± SD	0,7710 ± 0,03545	0,3785 ± 0,06639	**0,49**	0,2071 ± 0,03143	0,03202 ± 0,01223	**0,15**
	p	**0,0308**			**0,0109**		
MIF	ΔCt, m ± SD	1,698 ± 0,3241	0,7373 ± 0,08511	0,43	0,4966 ± 0,05062	0,8950 ± 0,1431	1,80
	p	**0,0039**			**0,031**		
Протромбическая активация эндотелия / Protrombic endothelial activation							
vWF	ΔCt, m ± SD	2,942 ± 1,384	1,521 ± 0,2232	0,51	1,501 ± 0,1620	0,2396 ± 0,1404	**0,15**
	p	0,2957			**0,0370**		
SERPINE1	ΔCt, m ± SD	13,90 ± 0,7235	20,34 ± 1,486	**1,46**	6,635 ± 1,997	3,007 ± 0,5964	**0,45**
	p	**0,0334**			**0,0313**		
PLAU	ΔCt, m ± SD	0,2042 ± 0,01476	0,06863 ± 0,002833	**0,33**	0,3075 ± 0,05591	0,08710 ± 0,02689	0,28
	p	**0,0036**			0,1148		
PLAT	ΔCt, m ± SD	0,4854 ± 0,03809	0,1927 ± 0,009172	**0,39**	0,07897 ± 0,02357	0,3846 ± 0,4903	**4,87**
	p	**0,0028**			**0,0368**		
Синтез монооксида азота (NO) / Nitric oxide synthesis							
NOS3	ΔCt, m ± SD	0,1015 ± 0,01134	0,03708 ± 0,004934	**0,36**	0,02296 ± 0,02006	0,02694 ± 0,000	1,17
	p	**0,0002**			0,5098		
Эндотелиально-мезенхимальный переход / Endothelial-to-mesenchymal transition							
SNAI1	ΔCt, m ± SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SNAI2	ΔCt, m ± SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TWIST1	ΔCt, m ± SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ZEB1	ΔCt, m ± SD	0,2031 ± 0,04681	0,05826 ± 0,007088	**0,28**	0,03535 ± 0,009214	0,008620 ± 0,000	**0,24**
	p	**0,0056**			**0,0140**		
CDH5	ΔCt, m ± SD	6,743 ± 1,042	2,716 ± 0,2713	**0,40**	1,4285 ± 0,3655	0,1190 ± 0,02959	**0,17**
	p	**0,0013**			**0,0043**		
CDH2	ΔCt, m ± SD	0,007708 ± 0,0003960	0,006749 ± 0,002968	0,87	0,04723 ± 0,003205	0,01599 ± 0,006327	0,33
	p	0,5499			0,1641		

Таблица 3. Изменение уровня мРНК в эндотелиальном лизате аорты крыс линии Wistar
Table 3. Gene expression profile of endothelial monolayer of aorta explanted from Wistar rats exposed to doxorubicin

Ген / Gene		Эндотелиальный лизат аорты крыс линии Wistar / Endothelial monolayer of aorta explanted from Wistar rats		
		Контроль / Control	Доксорубицин / Doxorubicin	Кратность изменения экспрессии / Fold-change
Провоспалительная активация эндотелия / Proinflammatory endothelial activation				
Vcam1	ΔCt, m ± SD	0,1322 ± 0,1749	0,08733 ± 0,02345	0,66
	p	0,4155		
Icam1	ΔCt, m ± SD	0,03337 ± 0,03212	0,02390 ± 0,007610	0,71
	p	0,7968		
Pecam	ΔCt, m ± SD	0,4146 ± 0,4840	0,2576 ± 0,07031	0,62
	p	0,5800		
Sele	ΔCt, m ± SD	0,01200 ± 0,01050	0,006632 ± 0,003748	0,55
	p	0,1484		
Selp	ΔCt, m ± SD	0,01333 ± 0,02126	0,02614 ± 0,1014	1,96
	p	0,2372		
Il6	ΔCt, m ± SD	0,04419 ± 0,03445	0,04503 ± 0,02849	1,01
	p	0,4895		
Ccl2	ΔCt, m ± SD	0,0007996 ± 0,0005530	0,001613 ± 0,001143	**2,01**
	p	**0,0114**		
Cxcl1	ΔCt, m ± SD	0,0005962 ± 0,0006348	0,0006749 ± 0,0009328	1,13
	p	0,4225		
Mif	ΔCt, m ± SD	0,01956 ± 0,01641	0,01972 ± 0,01896	1,01
	p	0,4773		
Протромбическая активация эндотелия / Protrombic endothelial activation				
Vwf	ΔCt, m ± SD	0,8831 ± 1,510	0,8660 ± 2,853	**0,98**
	p	**0,0228**		
Serpine1	ΔCt, m ± SD	0,007969 ± 0,007901	0,004860 ± 0,003716	**0,60**
	p	**0,0326**		
Plau	ΔCt, m ± SD	0,02715 ± 0,04411	0,008736 ± 0,01106	**0,32**
	p	**0,047**		
Plat	ΔCt, m ± SD	0,02257 ± 0,02653	0,01987 ± 0,02746	0,88
	p	0,4121		
Нарушение эндотелиальной механотрансдукции / Impairment of endothelial mechanotransduction				
Klf2	ΔCt, m ± SD	0,3107 ± 0,3455	0,1363 ± 0,1145	**0,43**
	p	**0,0005**		
Klf4	ΔCt, m ± SD	0,1613 ± 0,1646	0,1397 ± 0,05619	0,86
	p	0,7004		
Nfe2l2	ΔCt, m ± SD	1,7155 ± 1,350	4,306 ± 8,196	2,51
	p	0,1109		
Синтез монооксида азота (NO) / Nitric oxide synthesis				
Nos3	ΔCt, m ± SD	0,2008 ± 0,2953	0,02683 ± 0,02691	**0,13**
	p	**0,0001**		
Эндотелиально-мезенхимальный переход / Endothelial-to-mesenchymal transition				
Snai1	ΔCt, m ± SD	4,183 ± 7,145	3,674 ± 6,806	0,87
	p	0,1315		
Snai2	ΔCt, m ± SD	0,2756 ± 0,5744	0,4084 ± 0,7780	1,48
	p	0,4676		
Twist1	ΔCt, m ± SD	0,1084 ± 0,4460	0,06265 ± 0,2106	0,57
	p	0,7809		
Zeb1	ΔCt, m ± SD	7,247 ± 11,98	7,138 ± 15,28	0,98
	p	0,4133		
Cdh5	ΔCt, m ± SD	0,01428 ± 0,01041	0,01543 ± 0,007911	1,80
	p	0,4005		
Cdh2	ΔCt, m ± SD	0,05060 ± 0,06380	0,06882 ± 0,03538	**1,36**
	p	**0,0110**		

переход подразумевает потерю эндотелиальными клетками своих свойств и приобретение ими характеристики интерстициальных клеток, таких как фибробласты и гладкомышечные клетки [4]. На молекулярном уровне эндотелиально-мезенхимальный переход связан со снижением экспрессии классических эндотелиальных маркеров, таких как PECAM, VE-кадгерин, KDR, и гиперэкспрессией N-кадгерина, виментина, кальпонина и др. [9]. Кроме того, регуляция эндотелиально-мезенхимального перехода осуществляется транскрипционными факторами Snail, Slug, Twist1, Gata4 и Zeb1 [20]. Стоит отметить, что в нашем исследовании гены *SNAI1, SNAI2* и *TWIST1*, кодирующие соответствующие белки, не экспрессировались в культурах первичных эндотелиальных клеток, в то время как в эндотелиальном лизате нисходящей аорты крыс линии Wistar отмечена тенденция к снижению уровней мРНК генов, ответственных за эндотелиально-мезенхимальный переход. Отсутствие экспрессии ключевых транскрипционных факторов может быть связано с тем, что данный процесс характерен для более позднего этапа эндотелиальной дисфункции и крайне сложно его детектировать на ранних этапах [19].

Эндотелиальная дисфункция также характеризуется снижением способности синтезировать монооксид азота (NO) эндотелиальными клетками. В представленном нами исследовании оценена экспрессия гена эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), в результате чего показано, что добавление доксорубицина в концентрации 2 мкг/мл в культуры HCAEC приводило к снижению уровня мРНК гена *NOS3*, в то время как в клетках HITAEC экспрессия данного гена не менялась. У нормолипидемических крыс линии Wistar также выявлена гипоэкспрессия гена *Nos3* при введении доксорубицина на протяжении четырех недель в концентрации 2 мг/кг веса. Таким

образом, доксорубицин способен вызвать нарушение функционирования NO-синтазы в различных экспериментальных моделях.

Нарушение эндотелиальной механотрансдукции – еще один немаловажный аспект развития эндотелиальной дисфункции, обусловливающий восприимчивость сосудов с турбулентным или ламинарным током крови к атеросклерозу. Основными транскрипционными факторами, обеспечивающие передачу сигналов от механосенсоров в клетке, являются KLF2, KLF4 и NRF2 [21], кодируемые генами *KLF2, KLF4* и *NFE2L2*. Исследование *in vivo* на модели крыс линии Wistar с регулярным введением доксорубицина в хвостовую вену продемонстрировало снижение уровня экспрессии гена *Klf2* в эндотелии нисходящей аорты, что может свидетельствовать о незначительном нарушении механотрансдукции при введении доксорубицина в кровоток.

Протромботическая активация эндотелия – относительно новый критерий эндотелиальной дисфункции, изучение которого стало наиболее активным в период пандемии COVID-19. Характеризуется повышенной секрецией фактора фон Виллебранда (vWF) и ингибитора активации плазминогена (PAI-1) с одновременным снижением активаторов плазминогена uPA и tPA. В нашем эксперименте как *in vitro*, так и *in vivo* выявлена гипоэкспрессия генов *SERPINE1/Serpine1, VWF/Vwf, PLAU/Plau*.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии изменений в профиле генной экспрессии при культивировании с доксорубицином в концентрации 2 мкг/мл либо при его регулярном введении в хвостовую вену лабораторным животным. Однако, несмотря на выявленные различия, ответ на вопрос, способен ли доксорубицин вызывать развитие эндотелиальной дисфункции, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Проведенные *in vitro* и *in vivo* эксперименты с использованием первичных эндотелиальных клеток коронарной и внутренней грудной артерий и нормолипидемических крыс линии Wistar показали, что воздействие доксорубицина приводит к изменению профиля генной экспрессии эндотелиальных клеток, свидетельствующему о незначительном нарушении ключевых звеньев патогенеза эндотелиальной дисфункции.

Конфликт интересов

А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Хуторная заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Н. Хрячкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.О. Поддубняк заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Асанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Клюева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

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

Информация об авторах

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Хуторная Мария Владимировна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Хрячкова Оксана Николаевна, кандидат биологических наук научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Author Information Form

Sinitskaya Anna V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002- 4467-8732

Khutornaya Mariya V., PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9714-4080

Hryachkova Oksana N., PhD, Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6620-5960

Поддубняк Алена Олеговна, лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Poddubnyak Alena O., Laboratory Research Assistant at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7388-356X

Асанов Максим Айдарович, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Asanov Maxim A., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0747-2495

Клюева Анастасия Александровна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Klueva Anastasia A., Researcher at the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0008-8957-5041

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук заведующий лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Sinitsky Maxim Yu., PhD, Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002- 4467-8732

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alexander Y., Osto E., Schmidt-Trucksäss A., Shechter M., Trifunovic D., Duncker D.J., Aboyans V., Bäck M., Badimon L., Cosentino F., De Carlo M., Dorobantu M., Harrison D.G., Guzik T.J., Hoefer I., Morris P.D., Norata G.D., Suades R., Taddei S., Vilahur G., Waltenberger J., Weber C., Wilkinson F., Bochaton-Piallat M.L., Evans P.C. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.

2. Gao Y., Galis Z. S. Exploring the Role of Endothelial Cell Resilience in Cardiovascular Health and Disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2021;41(1):179–185. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314346

3. Podyacheva E., Danilchuk M., Toropova Y. Molecular mechanisms of endothelial remodeling under doxorubicin treatment. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine

& pharmacotherapie. 2023; 162: 114576. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114576

4. Feng J., Wu Y. Endothelial-to-Mesenchymal Transition: Potential Target of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. Am J Cardiovasc Drugs. 2023; 23: 231–246. doi: 10.1007/s40256-023-00573-w

5. Clayton Z. S., Brunt V. E., Hutton D. A., VanDongen N. S., D'Alessandro A., Reisz J. A., Ziemba B. P., Seals D. R. Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Conduit Arteries Is Prevented by Mitochondrial-Specific Antioxidant Treatment. JACC. CardioOncology. 2020; 2(3); 475–488. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.06.010

6. Bosman M., Favere K., Neutel C. H. G., Jacobs G., De Meyer G. R. Y., Martinet W., Van Craenenbroeck E. M., Guns P. D. F. Doxorubicin induces arterial stiffness: A comprehensive in vivo and ex vivo evaluation of vascular toxicity in mice. Toxicology letters. 2021; 346: 23–33. doi:10.1016/j.toxlet.2021.04.015

7. He H., Wang L., Qiao Y., Zhou Q., Li H., Chen S., Yin D., Huang Q., He M. Doxorubicin Induces Endotheliotoxicity and Mitochondrial Dysfunction via ROS/eNOS/NO Pathway. Front Pharmacol. 2020;10:1531. doi: 10.3389/fphar.2019.01531.

8. Galán-Arriola C., Vílchez-Tschischke J.P., Lobo M., López G.J., de Molina-Iracheta A., Pérez-Martínez C., Villena-Gutiérrez R., Macías Á., Díaz-Rengifo I.A., Oliver E., Fuster V., Sánchez-González J., Ibanez B. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. Cardiovasc Res. 2022; 118(2):531-541. doi: 10.1093/cvr/cvab053.

9. 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. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2022; 58(3): 781-806.

10. Bosman M., Krüger D., Van Assche C., Boen H., Neutel C., Favere K., Franssen C., Martinet W., Roth L., De Meyer G. R. Y., Cillero-Pastor B., Delru, L., Heggermont W., Van Craenenbroeck E. M., Guns P. J. Doxorubicin-induced cardiovascular toxicity: a longitudinal evaluation of functional and molecular markers. Cardiovascular research. 2023; 119(15): 2579–2590. doi: 10.1093/cvr/cvad136

11. Fu H.Y., Sanada S., Matsuzaki T., Liao Y., Okuda K., Yamato M., Tsuchida S., Araki R., Asano Y., Asanuma H., Asa-kura M., French B.A., Sakata Y., Kitakaze M., Minamino T. Chemical endoplasmic reticulum chaperone alle-viates doxorubicin-induced cardiac dysfunction. CircRes. 2016; 118: 798–809. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.307604?

12. Songbo M., Lang H., Xinyong C., Bin X., Ping Z., Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Toxicology letters. 2019; 307:41–48. doi:10.1016/j.toxlet.2019.02.013

13. Pan J.A., Tang Y., Yu J.Y., Zhang H., Zhang J.F., Wang C.Q.,Gu J. miR-146a attenuates apoptosis and modu-lates autophagy by targeting TAF9b/P53 pathway indoxorubicin-induced cardiotoxicity. Cell Death Dis . 2019; 10:1–15. doi: 10.1038/s41419-019-19 01-x

14. Barachini S., Ghelardoni S., Varga Z. V., Mehanna R. A., Montt-Guevara M. M., Ferdinandy P., Madonna R. Antineoplastic drugs inducing cardiac and vascular toxicity–An update. Vascular Pharmacology.2023; 153: 107223. doi: 10.1016/j.vph.2023.107223

15. Crocco M., d'Annunzio G., La Valle A., Piccolo G., Chiarenza D. S., Bigatti C., Molteni M., Milanaccio C., Garrè M. L., Di Iorgi N., Maghnie M. (2021). Endothelial Dysfunction in Childhood Cancer Survivors: A Narrative Review. Life (Basel, Switzerland). 2021; 12(1): 45. doi:10.3390/life12010045

16. O'Riordan E., Chen J., Brodsky S.V., Smirnova I., Li H., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction: the syndrome in making. Kidney Int. 2005; 67(5): 1654–1658. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00256.x

17. Chen P.Y., Qin L., Baeyens N., Li G., Afolabi T., Budatha M., Tellides G., Schwartz M.A., Simons M. Endothelial-to-mesenchymal transition drives atherosclerosis progression. J Clin Invest. 2015; 125(12): 4514–4528. doi:10.1172/JCI82719

18. 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

19. Sinitsky M.Y., Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Asanov M.A., Shishkova D.K., Poddubnyak A.O., Ponasenko A.V. Genotoxic Stress As a Trigger of Endothelial Dysfunction in Wistar Rats: a Molecular Genetic Study. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2024; 60 (2): 768-779. doi: 10.1134/S00220930240202

20. Jackson A.O., Zhang J., Jiang Z., Yin K. Endothelial-to-mesenchymal transition: A noveltherapeutic target for cardiovascular diseases. Trends Cardiovasc Med.2017; 27(6): 383–393.doi:10.1016/j.tcm.2017.03.003

21. Davies P.F., Civelek M., Fang Y., Fleming I. The atherosusceptible endothelium: endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. Cardiovasc Res. 2013; 99: 315–327. doi: 10.1093/cvr/cvt101

Для цитирования: *Синицкая А.В., Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Поддубняк А.О., Асанов М.А., Клюева А.А., Синицкий М.Ю. Молекулярно-генетический ответ эндотелиальных клеток на воздействие доксорубицина: результаты экспериментов in vitro и in vivo. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 97-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-97-106*

To cite: *Sinitskaya A.V., Khutornaya M.V., Hryachkova O.N., Poddubnyak A.O., Asanov M.A., Klueva A.A., Sinitsky M.Yu. Molecular genetic response of endothelial cells to doxorubicin exposure: results of in vitro and in vivo study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 97-106. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-97-106*

УДК 616.12-089.819.843:577.11-77:615.275:59.084
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ю.А. Кудрявцева, А.Ю. Каноныкина, Е.С. Сардин, А.Н. Стасев

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

• Образование спаек после операций на грудной полости остается нерешенной проблемой. Применение биодеградируемых противоспаечных мембран с противовоспалительной активностью может снизить риск припаивания структур сердца. Доклиническая оценка разработанных мембран на модели крупного лабораторного животного является обязательным этапом в разработке медицинского изделия.

Цель	Доклиническая оценка эффективности противоспаечной биодеградируемой мембраны с собственной противовоспалительной активностью на модели крупных лабораторных животных.
Материалы и методы	Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20–30 КДа и полилактид-со-гликолид (85:15). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропаноле. Для противовоспалительных свойств в состав мембран добавляли дексаметазон в конечной концентрации 1 мг препарата / 1 мл раствора полимера. Мембраны изготавливали методом электроспиннинга. На животной модели (овца) оценивали противоспаечную эффективность мембран при имплантации в грудную полость.
Результаты	В контрольной группе животных отмечен массивный спаечный процесс. В опытной группе у 6 (66,6%) животных спайки полностью отсутствовали, у 2 (22,2%) обнаружено слабое припаивание легкого и перикарда в области фиксации мембраны шовным материалом, у 1 (11,1%) животного определено умеренное припаивание перикарда к поверхности грудной полости.
Заключение	Разработанные биодеградируемые мембраны обладают удовлетворительной противоспаечной активностью (88,8%). Опыт имплантации показал, что необходимо использовать мембрану размером на 30% больше, чем требуется для закрытия раны.
Ключевые слова	Противоспаечные мембраны • Противовоспалительные свойства • Биодеградируемые полимеры • Электроспиннинг • Спайки • Имплантация

Поступила в редакцию: *25.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *15.11.2024;* ***принята к печати:*** *13.12.2024*

ANTI-ADHESIVE MEMBRANES FOR CARDIOVASCULAR SURGERY - EFFICACY EVALUATION IN A LARGE ANIMALS STUDY

Yu.A. Kudryavtseva, A.Yu. Kanonykina, E.S. Sardin, A.N. Stasev

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

Highlights

• Formation of adhesions after chest surgery remains an unresolved issue. The use of biodegradable anti-adhesion membranes with anti-inflammatory activity can reduce the risk of adhesion. Preclinical assessment of the developed membranes in a large laboratory animal model is a mandatory step in the development of a medical device.

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*

Aim	To conduct a preclinical evaluation of the effectiveness of an anti-adhesive biodegradable membrane with anti-inflammatory activity in a large laboratory animal model (sheep).
Methods	A composition of biodegradable polymers was used to manufacture the membranes: polylactide-co-glycolide copolymer (50:50) Mm 20–30 kDa and polylactide-co-glycolide (85:15). The polymers were dissolved in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol. To impart anti-inflammatory properties to the membrane, dexamethasone (DM) was added to the membrane composition at a final concentration of 1 mg DM/1 ml of polymer solution. The membranes were manufactured by electrospinning. The anti-adhesion efficiency of the membranes was assessed on an animal model (sheep) during implantation into the chest cavity.
Results	In the control group of animals, a massive adhesive process was noted. In the experimental group, six animals (66.6%) had no adhesions at all, two animals (22.2%) had weak adhesion of the lung and pericardium in the area of membrane fixation with suture material, and one animal (11.1%) had moderate adhesion of the pericardium to the surface of the chest cavity.
Conclusion	The developed biodegradable membranes have demonstrated satisfactory anti-adhesive activity (88.8%). The implantation experience showed that it is better to use a membrane 30% larger in size than necessary to properly close the wound.
Keywords	Anti-adhesion membranes • Anti-inflammatory properties • Biodegradable polymers • Electrospinning • Adhesions • Implantation

Received: *25.10.2024;* ***received in revised form:*** *15.11.2024;* ***accepted:*** *13.11.2024*

Введение

Хирургическая коррекция врожденных и приобретенных пороков сердца остается основным методом лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [1]. Любая травма тканей при операции приводит к воспалению и миграции клеток воспалительного ряда в зону вмешательства, провоцирует избыточную выработку фибрина и коллагена, что в конечном итоге способствует формированию спаек (сращение поверхностей) [2, 3]. Так, образование спаек после первичной операции на сердце приводит к риску серьезных осложнений в случае повторного вмешательства [4, 5]. Для профилактики формирования спаек рекомендуется использовать противоспаечные средства, такие как мембраны, гели и спреи [6, 7]. Арсенал противоспаечных средств, подходящих для применения в кардиохирургии, ограничен вследствие присутствия крови в зоне оперативного вмешательства и подвижности разделяемых поверхностей (сердца и грудной клетки), что делает гели и спреи в частности малоэффективными.

Мембраны на основе биодеградируемых полимеров считаются перспективными в профилактике спайкообразования. Однако противоспаечная эффективность представленных на рынке вариантов далека от идеальной [6]. В настоящее время разработка противоспаечных мембран на основе биотканей или биополимеров является целью многих групп исследователей [8–12]. Усилить противоспаечную эффективность мембран возможно за счет включения в их структуру лекарственных веществ, которые будут дополнительно оказывать локальный терапевтический эффект в зоне имплантации изделия. Нами разработана мембрана на основе биодеградируемых полимеров и противовоспалительного препарата дексаметазона, изготавливаемая методом электроспиннинга. Доказано, что мембрана обладает удовлетворительными физико-механическими, гемо- и биосовместимыми свойствами [12, 13]. Для оценки в качестве изделия медицинского назначения необходимо исследовать противоспаечную эффективность разработанной мембраны в модельном эксперименте – при имплантации в грудную полость. Исследователи используют для этой цели животных – кроликов [14], свиней [15]. Для проведения доклинических исследований мы выбрали в качестве модели овец [16].

Цель настоящего исследования – доклиническая оценка эффективности противоспаечной биодеградируемой мембраны с собственной противовоспалительной активностью на модели крупных лабораторных животных (овцы).

Материалы и методы

Для изготовления мембран использовали композицию биодеградируемых полимеров: сополимер полилактид-со-гликолид (50:50) Мм 20-30 КДа (ООО «Новохим», Россия) и полилактид-со-гликолид (85:15) (Sigma-Aldrich, США). Полимеры растворяли в 1,1,1,3,3,3-гексафторизопропаноле: 20% раствор полилактид-со-гликолида (50:50) и 5% рас-

твор полилактид-со-гликолида (85:15), после чего соединяли два приготовленных раствора в соотношении 60 и 40% соответственно. Раствор полимеров размешивали на магнитной мешалке (IKA-MAG HS7, Германия) до полной однородности (не менее 2 ч). Для придания мембране противовоспалительных свойств добавляли дексаметазон (ДМ) в конечной концентрации 1 мг препарата на 1 мл полимерного раствора и еще 30 мин оставляли размешиваться на магнитной мешалке.

Формирование экспериментальных мембран осуществляли методом электроспиннинга на установке Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при подаваемом напряжении 25 кВ и скорости подачи раствора 1,5 мл/ч. Подачу полимера осуществляли одновременно с двух шприцов. Для исследования были изготовлены мембраны с использованием большого намоточного коллектора (d = 10 см). Расстояние от места выхода полимерной нити до коллектора составило 15 см, ширина укладки полимера – 100 мм, скорость движения каретки – 30 мм/сек, скорость вращения коллектора – 50 об/мин, типоразмер иглы – 22G. Изготовление образцов осуществляли при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 30%. Время изготовления мембраны оставило 9 ч. Размер мембран – 10 см × 20 см, толщина – 180–200 мкм. Далее готовые мембраны высушивали на воздухе в стерильных условиях и помещали в стерильные пластиковые контейнеры для последующего хранения при температуре –20 ºС в морозильной камере. Перед имплантацией мембраны подвергали стерилизации при помощи радиоактивного излучения.

Эксперимент проведен на овцах эдильбаевской породы массой 42–45 кг (12 особей), все животные – несуягные самки, что подтверждалось проведением УЗИ органов малого таза. При выполнении экспериментальных исследований нами соблюдены требования приказов № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 г., № 267 МЗ РФ от 19.06.2003 г., Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол № 8 от 12.09.2023).

Перед операцией животных сутки содержали без корма. За 12 ч убирали воду. Область оперативного вмешательства тщательно выбривали и обрабатывали антисептиком. Анестезиологическое пособие: премедикацию животного проводили введением ксиланита в дозе 0,5–1,0 мл на 10 кг веса животного. Введение животного в глубокую анестезию (внутривенный наркоз – пропофол; интубация и искусственная вентиляция легких с севораном) и фиксация базовых показателей: пульс, сатурация, частота дыхания. Поддержание анестезии во время операции проводили риделатом со скоростью 0,3–0,6 мг/кг/ч и севораном 3–4 об. %.

Основной этап – доступ к сердцу – выполняли путем торакотомии на уровне 3–4-го межреберья. Далее проводили рассечение перикарда, ревизию полости сердца. В контрольной группе (3 овцы) проводили послойное ушивание тканей. В опытной группе (9 овец) животным в грудной полости между сердцем и перикардом размещали ½ часть противоспаечной мембраны (10 × 10 см) и фиксировали, затем сводили перикард и поверх него накладывали вторую часть мембраны и фиксировали по углам шовным материалом лавсан 4/0 (ООО «Линтекс», Россия). После чего проводили послойное ушивание раны и последующую экстубацию животных.

Все животные в послеоперационном периоде (в течение 5 сут) получали антибиотик цефуроксим (1,5 г × 2 раза в день) и обезболивающий препарат кетопрофен (50 мг/мл × 2 мл 1 раз в день).

Через 3 мес. после имплантации животные были выведены из эксперимента. Проведен визуальный осмотр грудной полости, степень выраженности спаечного процесса оценивали полуколичественным методом по 4-балльной шкале [17]. При наличии спаек либо фрагментов мембраны забирали материал для гистологического исследования.

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 (ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия) возрастающей концентрации (70, 80, 95%) и в 100% дегидратирующем растворе «Изопреп» (HP-IS-AL05; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) по часу в каждой концентрации, пропитывали в трех сменах парафина «Гистомикс Экстра» (по часу 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 гематоксилином 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.

Для дифференцировки соединительной ткани использовали окрашивание по Ван Гизону (HK-VG-AQC3; ООО «ЭргоПродакшн», Россия) согласно следующему протоколу: депарафинизация в ксилоле – 3 смены по 5 мин; отмывка от ксилола 95% этанолом – 3 смены по 5 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание раствором смеси реагентов A и B в соотношении 1:1 – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; подсинение в проточной водопроводной воде – 10 мин; отмывка в дистиллированной воде путем пятикратного погружения; окрашивание раствором смеси реагента C – 5 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» под покровное стекло.

Готовые микропрепараты цифровизовали на слайд-сканере Leica Aperio AT2 (Leica Microsystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Результаты

В процессе имплантации при соприкосновении с тканями животного мембрана принимала форму поверхности за счет теплового воздействия, под действием температуры тела мембрана становилась пластичной, несколько уменьшалась в размере (примерно на 30%) и легко адаптировалась в ране. При имплантации биодеградируемой мембраны определено, что ее стенка податлива и легко прокалывалась иглой нити лавсан 4.0 без прорезывания и расслоения изделия. При имплантации мембраны хирургом отмечено удобство имплантации.

Этапы имплантации мембраны в грудною полость овцы представлены на рис. 1.

Срок наблюдения за животными составил 3 мес. По итогам имплантации все животные живы. У животных контрольной группы отмечены массивные спайки, сердце плотно припаяно к грудине (рис. 2).

В экспериментальной группе после вывода животных из эксперимента осмотрена область имплантации мембраны, визуально признаков воспаления не обнаружено. У 6 (66,6%) животных спайки полностью отсутствовали (рис. 3, *A* и *B*), у 2 (22,2%) выявлено слабое припаивание легкого и перикарда (см. рис. 3, *C* и *D*) в области фиксации мембраны шовным материалом, у 1 (11,1%) определено умеренное припаивание перикарда к по-

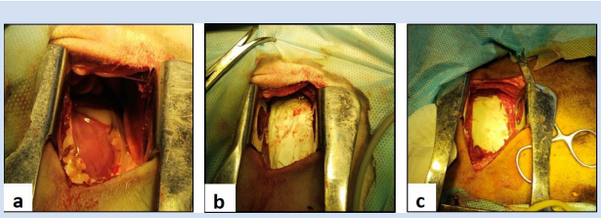


Рисунок 1. Процесс имплантации в грудную полость овцы: *A* – формирование дефекта перикарда; *B* – имплантация мембраны между сердцем и перикардом; *C* – имплантация мембраны между перикардом и грудной клеткой (фиксация шовным материалом)

Figure 1. The process of implantation into the chest cavity of a sheep: *A* – formation of a pericardial defect; *B* – implantation of a membrane between the heart and the pericardium; *C* – implantation of a membrane between the pericardium and the chest (fixation with suture material)

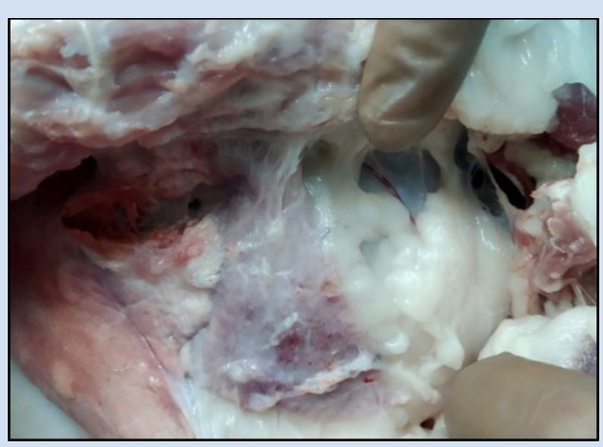


Рисунок 2. Образование спаек в контрольной группе животных

Figure 2. Formation of adhesions in the control group of animals

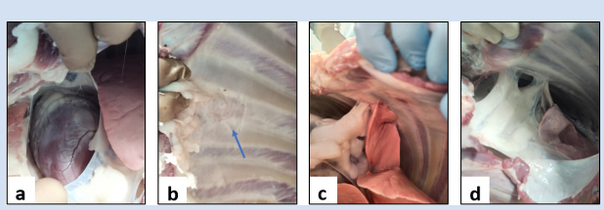


Рисунок 3. Результаты имплантации противоспаечной мембраны: *A* – сердце в разрезе перикарда; *B* – место разреза между ребрами, прилегающее к мембране (указано синей стрелкой); *C* – припаивание фрагмента легкого и перикарда к грудине; *D* – припаивание перикарда к грудине по месту фиксации шовным материалом

Figure 3. Results of implantation of the anti-adhesion membrane: *A* – heart in the pericardium; *B* – the incision site between the ribs adjacent to the membrane (indicated by the blue arrow); *C* – soldering of the lung fragment and pericardium to the sternum; *D* – soldering of the pericardium to the sternum at the site of fixation with suture material

верхности грудной полости. Необходимо отметить, что мембраны подверглись практически полной резорбции – остатки мембраны обнаружены только у двух овец в виде фрагмента размером 1 × 1,5 см.

Степень интенсивности спаечного процесса отражена в баллах в *таблице*.

Таким образом, через 3 мес. после имплантации в контрольной группе животных наблюдали выраженный спаечный процесс (3,66 балла). В опытной группе среднее значение выраженности спаечного процесса составило 1,44 балла.

С учетом образования слабых спаек противоспаечная эффективность разработанных мембран составила 88,8% в эксперименте на крупных животных при имплантации в грудную полость.

Результаты гистологического исследования эксплантированных образцов

Результаты морфологического исследования показали, что в образцах тканей, забранных с зоны имплантации биодеградируемой мембраны, выявлены ее фрагменты, что свидетельствовало о деградации образцов по типу фрагментации (рис. 4). На гистологических препаратах наблюдали признаки хронического воспаления, характеризующиеся обилием фагоцитирующих клеток. Вокруг мембраны сформировалась плотная соединительнотканная капсула (толщиной от 20 до 50 мкм), состоявшая преимущественно из фибробластов и коллагеновых волокон и изолировавшая мембрану от окружающих тканей. Капсула имела четкие границы и была густо инфильтрирована макрофагами, расположенными ближе к ее внутренней части (на границе капсулы и мембраны), активно реагирующими на присутствие инородного материала и участвующими в его деградации и фагоцитозе продуктов распада (см. рис. 4). Кровоснабжения капсулы не наблюдали. На фоне признаков хронического воспаления отмечали очаговые скопления нейтрофилов, что указывает на остаточную или периодически активирующуюся острую воспалительную реакцию. Эти скопления нейтрофилов локализуются вблизи мембраны и отражают ответ организма на продукты ее распада или повреждения, вызывая кратковременные эпизоды острого воспаления в рамках хронического процесса. За счет образования соединительнотканной капсулы вокруг мембраны на месте дефекта перикарда сформировалась «заплата», которая изолировала сердце от грудины (см. рис. 4, *A*).

При большом увеличении отчетливо видно, что фрагменты мембраны отделены друг от друга фиброзной капсулой, с поверхности отмечены скопления сегментоядерных нейтрофилов и макрофагов, а также гигантские многоядерные клетки инородных тел (рис. 5), которые за счет фагоцитоза осуществляют деструкцию полимерной мембраны.

Признаки выраженной воспалительной реакции (лейкоцитарная инфильтрация) отмечены в зоне фиксации мембраны, но она была связана с реакцией окружающих тканей на шовный материал

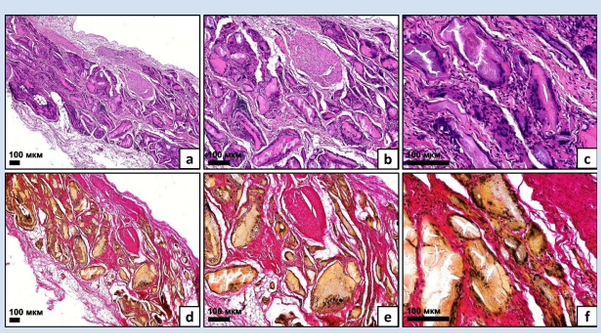


Рисунок 4. Эксплантированные фрагменты перикарда овцы с биодеградируемой противоспаечной мембраной: *A, B, C* – окраска гематоксилином и эозином; *D, E, F* – окраска по Ван-Гизону, линейка = 100 мкм

Figure 4. Histological images of explanted fragments of sheep pericardium with a biodegradable anti-adhesion membrane: *A, B, C* – hematoxylin-eosin staining; *D, E, F* – Van Gieson staining, scale bar = 100 microns

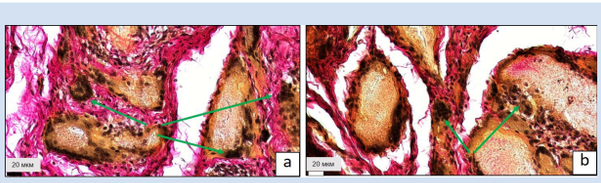


Рисунок 5. Фрагменты мембраны, окруженные фиброзной капсулой с макрофагальной и нейтрофильной инфильтрацией, а также гигантскими многоядерными клетками инородных тел (зеленые стрелки). Окраска по Ван-Гизону, линейка = 20 мкм

Figure 5. Membrane fragments surrounded by a fibrous capsule with macrophage and neutrophil infiltration, and giant multinucleated cells of foreign bodies (green arrows). Van Gieson staining, scale bar = 20 microns

Степень интенсивности спаечного процесса
Degree of intensity of the adhesion process

Параметр / Parameter	Контрольная группа / Control group, n = 3	Опытная группа / Experimental group, n = 9
Отсутствие спаек / No adhesions, n	0	6
Слабые, рыхлые спайки / Weak, loose adhesions, n	0	2
Выраженные спайки / Pronounced adhesions, n	1	1
Массивные спайки / Strong adhesions, n	2	0
Общий балл / Overall score	3,66	1,44

(рис. 6). Между нитью и перикардом располагались фрагменты мембраны.

Обсуждение

Сращение раневых поверхностей, или спайки, в кардиохирургии не приводят к существенному снижению качества жизни пациента, как при операциях на органах брюшной полости, но несут риск серьезных повреждений и кровотечений при доступе к сердцу в случае повторной операции [3]. Выбор противоспаечных средств ограничен для применения в кардиохирургии, а их эффективность далека от идеала, что постулирует поиск новых технологий и подходов к разработке данного вида медицинских изделий [7].

Применение биодеградируемых полимеров легло в основу технологии создания противоспаечных мембран [8, 10]. Усиление противоспаечной активности за счет включения противовоспалительного препарата, в частности дексаметазона, доказано в работах, выполненных нами ранее [12, 13]. В настоящем исследовании мы оценивали прототип мембраны при имплантации крупным животным. Модель овцы является адекватной в отношении доклинической оценки противоспаечных мембран для применения в сердечно-сосудистой хирургии [16, 18]. Поскольку интенсивное образование спаек происходит в течение первого месяца после операции, выбранного нами срока наблюдения (3 мес.) оказалось достаточно [3].

Вмешательство на грудной полости без использования профилактических средств привело к образованию массивных спаек – аналогично таковым при «открытых» операциях на. Использование биодеградируемых мембран позволило в достаточной мере снизить риск образования спаек между грудиной, перикардом и сердцем. Мембрана на основе полимерной композиции с короткими сроками биодеградации временно разобщила травмированные поверхности и за 3 мес. подверглась значительной резорбции – визуально небольшие фрагменты были обнаружены только у двух опытных животных.

Микроскопическое исследование эксплантатов свидетельствует о том, что деградация противоспаечной мембраны происходила по типу фрагментации. Внутри фиброзной капсулы наблюдали большое количество мелких частиц, окруженных макрофагами и нейтрофилами. Анализ гистологических срезов позволяет предположить, что процесс деградации мембраны происходит волнообразно: под действием лизосомальных ферментов макрофагов крупные фрагменты распадаются на более мелкие, что вызывает миграцию новых клеток макрофагального ряда. Волнообразный процесс деградации с чередованием стихания и усиления воспалительной реакции по мере деградации полимера на основе полилактидов описывают и другие авторы [19].

Несмотря на то что полилактиды-со-гликолиды относятся к безопасным и быстро деградируемым полимерам, полученные результаты свидетельствуют о том, что реакция организма на имплантацию разработанных нами мембран индивидуальна. У части экспериментальных животных мембрана деградировала к 3 мес. после имплантации, а у двух животных деградировала частично. Причем наличие гигантских клеток инородного тела и рыхлой фиброзной капсулы через 3 мес. после имплантации указывало на асептическую воспалительную реакцию на присутствие инородного тела в виде фрагментов полимерной мембраны. Таким образом, срок деградации мембраны, состоящей из сополимера полилактида-со-гликолида, составляет более 3 мес.

Эффект термоусадки, обнаруженный в нашем эксперименте, может быть обусловлен особенностями использованного растворителя – гексафторизопропанола. Гексафторизопропанол может формировать водородные связи и менять структуру укладки полимера в волокнах ПЛГА так, что потом полимер превращается в более энергетически выгодные структуры (при увлажнении и повышении температуры). Схожие эффекты были описаны и другими исследователями [20].

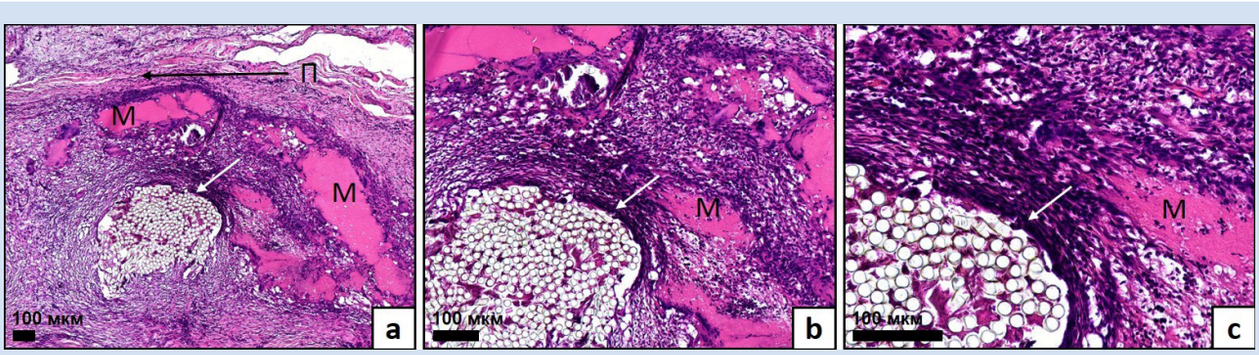


Рисунок 6. Воспалительная реакция в зоне фиксации биодеградируемой мембраны к перикарду, ассоциированная с шовным материалом (указан белой стрелкой). Обозначения: П – перикард овцы, М – мембрана. Окраска гематоксилином и эозином, линейка = 100 мкм

Figure 6. Inflammatory reaction in the fixation zone of the biodegradable membrane to the pericardium, associated with suture (indicated by a white arrow). Designations: P – sheep pericardium, M – membrane. Hematoxylin and eosin staining scale bar = 100 microns

Заключение

Тем не менее с учетом полученного опыта можно сделать вывод о том, что разработанные биодеградируемые мембраны обладают удовлетворительной противоспаечной активностью (88,8%). При этом важно выбирать мембрану размером на 30% больше, чем необходимо для закрытия раны. Для хранения и транспортировки мембраны необходимо соблюдать температурный режим – не выше 25 ºС.

Конфликт интересов

Ю.А. Кудрявцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Ю. Каноныкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.С. Сардин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Стасев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации № 1144-р от 11 мая 2022 г.).

Информация об авторах

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; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Каноныкина Анастасия Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

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

Стасев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук 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

Author Information Form

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; **ORCID** 0000-0002-6134-7468

Kanonykina Anastasia Yu., Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2810-3100

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 for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4572-6385

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Милиевская Е.Б., Прянишников В.В., Орлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М:НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России;2023. 344 с.

2. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. Спаечная болезнь: профилактика и лечение. Санкт-Петербург, 2013. 171 с.

3. Cannata A., Petrella D., Russo C. F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., L. Martinelli. Postsurgical Intrapericardial Adhesions: Mechanisms of Formation and Prevention. Ann Thorac Surg. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

4. Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Журавлева И.Ю. Послеоперационные спайки в кардиохирургии: проблемы и решения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2011;1: 100-104.

5. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. Анналы хирургии.2014;6:7-15.

6. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13

7. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. J Card Surg. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062

8. Klicova M, Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions ACS Omega.2023:8(23): 20152-20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341

9. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. Nat Commun. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

10. Wang X., Xiang L., Peng Y., Dai Z., Hu Y., Pan X., Zhou X., Zhang H., Feng B. Gelatin/Polycaprolactone Electrospun Nanofibrous Membranes: The Effect of Composition and Physicochemical Properties on Postoperative Cardiac Adhesion. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:792893. doi: 10.3389/fbioe.2021.792893.

11. Chung, K.J.; Kim, Y.J.; Kim, T.G.; Lee, J.H.; Kim, Y.-H. Anti-Adhesive Effect of Porous Polylactide Film in Rats. Polymers (Basel). 2021;13(6):849. doi: 10.3390/polym13060849.

12. Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бурков Н.Н. Экспериментальное исследование биосовместимости противоспаечных мембран при околосердечной имплантации. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017;32 (1):111-115.

13. Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Барбараш Л.С. Способ изготовления противоспаечных полимерных мембран с противовоспалительными и антибактериальными свойствами для сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии. Патент RU 2823644 C1, 26.07.2024.

14. Chen Z., Zheng J., Zhang J., Li S. A novel bioabsorbable pericardial membrane substitute to reduce postoperative pericardial adhesions in a rabbit model. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;21(5):565-72. doi: 10.1093/icvts/ivv213.

15. Hashimoto Y., Yamashita A., Tabuchi M., Zhang Y., Funamoto S., Kishida A. Fibrin Hydrogel Layer-Anchored Pericardial Matrix Prevents Epicardial Adhesion in the Severe Heart Adhesion-Induced Miniature Pig Model. Ann Biomed Eng. 2024;52(2):282-291. doi: 10.1007/s10439-023-03373-0.

16. Stapleton L., Steele A.N., Wang H., Hernandez H.L. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. Nature Biomedical Engineering. 2019; 3(8):611-620. doi:10.1038/s41551-019-0442-z

17. Heydorn W.H., Daniel J.S., Wade C.E. A new look at pericardial substitutes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 94 (2): 291–6.

18. Rajivт S., Drilling A., Bassiouni A., Harding M, James C., Robinson S., Moratti S., Wormald P.-J. Chitosan Dextran gel as an anti adhesion agent in a postlaminectomy spinal sheep model J Clin Neurosci. 2017.40:153-156. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.010.

19. 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 имплантов из полилактида в организме. Морфология. 2013; 143(3):59-65.

20. Blasi P., D'Souza S.S., Selmin F., DeLuca P.P. Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). J Control Release. 2005;108(1):1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.07.009.

REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Orlov I.A. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2022. Bolezni i vrozhdenny`e anomalii sistemy` krovoobrashheniya. Moscow:NMICz SSKh im. A.N. Bakuleva Minzdrava Rossii;2023. (In Russian)

2. Abdominal adhesions: preventive and curative measures. Filenko B.P., Zemlyanoy V.P., Borsak I.I., Ivanov A.S. Saint-Petersburg. 2013. (In Russian)

3. Cannata A., Petrella D., Russo C. F., Bruschi G., Fratto P., Gambacorta M., L. Martinelli. Postsurgical Intrapericardial Adhesions: Mechanisms of Formation and Prevention. Ann Thorac Surg. 2013;95(5):1818-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020.

4. Kudryavtseva Ju.A., Nasonova M.V., Zhuravleva I. Ju. Postsurgical adhesion formation in cardiac surgery: problems and perspectives. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2011; 1:100-104 (In Russian)

5. Bokeriya L.A., Sivtsev V.S. Factors, pathogenesis and preventive methods. Annaly Khirurgii (Russian Journal of Surgery). 2014; 19 (6): 7–15 (In Russian)

6. Shurygin M.G., Shurygina I.A. / Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(6-2):125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13 (In Russian.)

7. Head W.T., Paladugu N., Kwon J.H., Gerry B., Hill M.A., Brennan E.A., Kavarana M.N., Rajab T.K. Adhesion barriers in cardiac surgery: A systematic review of efficacy. J Card Surg. 2022;37(1):176-185. doi: 10.1111/jocs.16062

8. Klicova M, Rosendorf J., Erben J., Horakova J. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions ACS Omega.2023:8(23): 20152-20162. doi: 10.1021/acsomega.3c00341

9. Fujita M., Policastro G.M., Burdick A., Lam H.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Huang D., Osborn K.G., Omens J.H., Madani M.M., Christman K.L. Preventing postsurgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. Nat Commun. 2021;12(1):3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w.

10. Wang X., Xiang L., Peng Y., Dai Z., Hu Y., Pan X., Zhou X., Zhang H., Feng B. Gelatin/Polycaprolactone Electrospun

Nanofibrous Membranes: The Effect of Composition and Physicochemical Properties on Postoperative Cardiac Adhesion. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:792893. doi: 10.3389/fbioe.2021.792893..

11. Chung, K.J.; Kim, Y.J.; Kim, T.G.; Lee, J.H.; Kim, Y.-H. Anti-Adhesive Effect of Porous Polylactide Film in Rats. Polymers (Basel). 2021;13(6):849. doi: 10.3390/polym13060849.

12. Biocompatibility testing of natural and synthetic pericardial adhesion barriers. Shishkova D.K., Kudryavtseva Yu.A., Nasonova M. V., Khodyrevskaya Yu.I., Burkov N.N.. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2017. 32(1):111-115. (In Russian)

13. Kudryavczeva Yu.A., Kanony`kina A.Yu., Barbarash L.S. Sposob izgotovleniya protivospaechny`kh polimerny`kh membran s protivovospalitel`ny`mi i antibakterial`ny`mi svojstvami dlya serdechno-sosudistoj i abdominal`noj khirurgii. Patent RU 2823644 C1, 26.07.2024. (In Russian)

14. Chen Z., Zheng J., Zhang J., Li S. A novel bioabsorbable pericardial membrane substitute to reduce postoperative pericardial adhesions in a rabbit model. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015;21(5):565-72. doi: 10.1093/icvts/ivv213.

15. Hashimoto Y., Yamashita A., Tabuchi M., Zhang Y., Funamoto S., Kishida A. Fibrin Hydrogel Layer-Anchored Pericardial Matrix Prevents Epicardial Adhesion in the Severe Heart Adhesion-Induced Miniature Pig Model. Ann Biomed Eng. 2024;52(2):282-291. doi: 10.1007/s10439-023-03373-0.

16. Stapleton L., Steele A.N., Wang H., Hernandez H.L. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. Nature Biomedical Engineering. 2019; 3(8):611-620. doi:10.1038/s41551-019-0442-z

17. Heydorn W.H., Daniel J.S., Wade C.E. A new look at pericardial substitutes. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 94 (2): 291–6.

18. Rajivт S., Drilling A., Bassiouni A., Harding M, James C., Robinson S., Moratti S., Wormald P.-J. Chitosan Dextran gel as an anti adhesion agent in a postlaminectomy spinal sheep model J Clin Neurosci. 2017.40:153-156. doi: 10.1016/j.jocn.2017.02.010.

19. Maiborodin I.V., Kuznetsova I.V., Beregovoy E.A., Shevela A.I., Barannik M.I., Manaev A.A., Maiborodina V.I. Tissue reactions during the degradation of polylactide implants in the body. Morphology. 2013; 143(3):59-65. (In Russian)

20. Blasi P., D'Souza S.S., Selmin F., DeLuca P.P. Plasticizing effect of water on poly(lactide-co-glycolide). J Control Release. 2005;108(1):1-9. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.07.009.

Для цитирования: *Кудрявцева Ю.А., Каноныкина А.Ю., Сардин Е.С., Стасев А.Н. Эффективность противоспаечных мембран для сердечно-сосудистой хирургии в эксперименте на крупных животных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115*

To cite: *Kudryavtseva Yu.A., Kanonykina A.Yu., Sardin E.S., Stasev A.N. Anti-adhesive membranes for cardiovascular surgery – efficacy evaluation in a large animals study. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 107-115. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-107-115*

УДК 616.12-06:612.821:159.9
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-116-125

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА В ОТВЕТ НА ТЕСТ С КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКОЙ У МОЛОДЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ: ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Н.Н. Загорская[1], А.В. Щеглова[1], А.Н. Сумин[1], И.Ю. Прокашко[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22А, Кемерово, Российская Федерация, 650056

Основные положения

• Определены гендерные различия в реакциях на психоэмоциональный стресс у молодых здоровых людей: у представителей женского пола был выше уровень мышечного напряжения, у представителей мужского – показатели кожной проводимости. Это подчеркивает важность учета гендерных различий при оценке стресс-реактивности и разработке программ повышения стрессоустойчивости. Полученные данные могут быть использованы для создания оптимальной батареи физиологических параметров для оценки динамики стрессоустойчивости и разработки программ биологической обратной связи для управления стрессом.

Цель	Изучить гендерно-специфические реакции на психоэмоциональный стресс у молодых здоровых лиц с акцентом на физиологические параметры сердечно-сосудистой системы.
Материалы и методы	В исследовании приняли участие 47 студентов Кемеровского государственного медицинского университета в возрасте от 18 до 32 лет. Участники были разделены на мужскую (n = 14) и женскую (n = 33) группы. Психофизиологическая диагностика проведена с использованием комплекса «БОСЛАБ»: регистрировались электромиограмма, электрокардиограмма, температура тела, дыхание, кожно-гальваническая реакция и фотоплетизмограмма. Протокол стресс-тестирования включал когнитивные задачи и фазы восстановления.
Результаты	При воздействии стресс-тестов наблюдалось статистически значимое увеличение частоты сердечных сокращений и укорочение интервалов R-R ($p < 0,001$), а также увеличение длительности дыхательного цикла ($p = 0,029$) и уменьшение частоты моды дыхания ($p < 0,001$). Гендерные различия проявлялись более высоким уровнем мышечного напряжения у женщин ($p < 0,001$) и более высокой кожной проводимостью у мужчин ($p = 0,033$).
Заключение	У молодых здоровых лиц ментальный стресс вызывает активацию симпатоадреналовой системы, что проявляется изменением частоты сердечных сокращений и дыхательных параметров. Гендерные различия в ответах на стресс выражаются различиями в мышечном напряжении и кожной проводимости. Полученные данные могут быть полезны для разработки программ стрессоустойчивости и БОС-тренингов.

Ключевые слова Психоэмоциональный стресс • Гендерные различия • Сердечно-сосудистая система • Физиологические параметры • Стрессоустойчивость

Поступила в редакцию: *10.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *06.11.2024;* ***принята к печати:*** *14.12.2024*

PSYCHOPHYSIOLOGICAL STRESS REACTIVITY OF THE BODY IN RESPONSE TO A COGNITIVE LOAD TEST IN YOUNG HEALTHY INDIVIDUALS: GENDER DIFFERENCES

N.N. Zagorskaya[1], A.V. Shcheglova[1], A.N. Sumin[1], I.Y. Prokashko[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Educational

Для корреспонденции: *Анна Викторовна Щеглова, nura.karpovitch@yandex.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*

Corresponding author: *Anna V. Shcheglova, nura.karpovitch@yandex.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22a, Voroshilov St., Kemerovo, Russian Federation, 650000

Highlights

• The study results revealed gender differences in reactions to psycho-emotional stress in young healthy people, showing that women had higher levels of muscle tension, while men had higher levels of skin conduction. This highlights the importance of taking gender differences into account when assessing stress reactivity and developing stress resilience programs. The data obtained can be used to create an optimal battery of physiological parameters for assessing the dynamics of stress tolerance and developing biofeedback programs for stress management.

Aim	To study gender-specific reactions to psycho-emotional stress in young healthy individuals, emphasizing the physiological parameters of the cardiovascular system.
Methods	The study included 47 students of Kemerovo State Medical University aged 18 to 32 years. The participants were divided into male (n = 14) and female (n = 33) groups. Psychophysiological diagnostics was performed using the BOSLAB complex: an electromyogram, an electrocardiogram, body temperature, respiration, a galvanic skin reaction and a photoplethysmogram were obtained. The stress testing protocol included cognitive tasks and rest phases.
Results	When exposed to stress tests, there was a statistically significant increase in heart rate (HR) and a shortening of the R-R intervals ($p < 0.001$), as well as an increase in the duration of the respiratory cycle ($p = 0.029$) and a decrease in the frequency of the respiratory mode ($p < 0.001$). Gender differences were manifested in higher levels of muscle tension in women ($p < 0.001$) and higher skin conduction in men ($p = 0.033$).
Conclusion	In young healthy individuals, mental stress causes activation of the sympathoadrenal system, which manifests itself in changes in heart rate and respiratory parameters. Gender differences in stress responses are expressed in differences in muscle tension and skin conduction. This data can be useful for the development of stress tolerance and stress training programs.

Keywords Psycho-emotional stress • Gender differences • Cardiovascular system • Physiological parameters • Stress resistance

Received: *10.09.2024;* ***received in revised form:*** *06.11.2024;* ***accepted:*** *14.12.2024*

Список сокращений

БОС – биологическая обратная связь
ДДЦ – длительность дыхательного цикла
ФПГ – фотоплетизмограмма
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭМГ – электромиограмма

Введение

В настоящее время известно, что традиционные факторы риска не полностью объясняют развитие сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. В то же время наличие высокого риска кардиоваскулярных осложнений у пациентов, включая больных с ишемической болезнью сердца, сопровождается особенной уязвимостью к воздействию стресса [3, 4]. Сочетание стрессового триггера и патологического сердечного субстрата лежит в основе таких случаев смертности, и оценка компонентов этой парадигмы может помочь объяснить этот избыточный риск. В метаанализе показано, что более высокая чувствительность к острому психическому стрессу неблагоприятно влияет на будущий статус сердечно-сосудистого риска, что подтверждает использование методов управления стрессовой чувствительностью в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Имеются доказательства того, что сеть корковых, лимбических и стволовых областей для центрального автономного и физиологического контроля важна для генерации и регулирования сердечно-сосудистой реактивности, вызванной стрессором, через висцеромоторные и висцеросенсорные механизмы. Соответственно, эти области мозга могут играть роль в связанном со стрессом риске сердечно-сосудистых заболеваний, в частности путем их участия в опосредовании метаболически нерегулируемых или экстремальных сердечно-сосудистых реакций, вызванных стрессором [6]. В недавних исследованиях продолжается поиск возможных механизмов, обусловливающих влияние психоэмоционального стресса на риск при сердечно-сосудистых

ORIGINAL STUDIES

заболеваниях [7–9]. Дополнительно оцениваются личностные особенности, способные модулировать стрессорные реакции, и, как следствие, влиять на их клиническое и прогностическое значение [8, 10–12]. В числе таких факторов рассматривают и гендер-зависимые реакции на психоэмоциональный стресс [13–15]. Например, показано, что у лиц женского пола, предрасположенных к психологическому дистрессу, выявляют притупленные сердечно-сосудистые реакции на ментальный стресс, а у лиц мужского пола – преувеличенные сердечно-сосудистые реакции [16]. Также у таких мужчин отмечаются неадаптивные модели привыкания к повторяющемуся стрессу [17].

Для потенциального управления рисками, связанными с воздействием на организм стресса, представляется необходимым исследовать поиск связей между параметрами психофизиологического состояния пациента и характеристиками деятельности его функциональных систем, в том числе сердечно-сосудистой [18]. Поскольку более высокая чувствительность к острому психическому стрессу оказывает неблагоприятное влияние на будущий статус сердечно-сосудистого риска, то возникает необходимость оценки гендерных различий в реакциях на стресс с последующим использованием методов управления стрессовой чувствительностью в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве модели для разработки профилактических мероприятий по повышению стрессоустойчивости на первоначальном этапе используются здоровые лица, как правило, молодого возраста. Одним из перспективных методов оценки стрессоустойчивости организма являются устройства биологической обратной связи (БОС) с измерением определенных физиологических переменных (электромиография, пульс, объем крови, частота дыхания, периферическая температура и проводимость кожи) во время психофизиологических тестов [19, 20]. Однако до сих пор не изучены гендерные различия в реакции этих параметров на стресс.

Цель настоящей работы – изучение гендерно-специфических реакций на психоэмоциональный стресс физиологических параметров функционирования, в том числе показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, у молодых здоровых лиц.

Материалы и методы

На пилотном этапе исследования было обследовано 47 студентов Кемеровского государственного медицинского университета в возрасте от 18 до 32 лет. Все участники владели русским языком, включая представителей индийской национальности.

Исследование проведено в лабораторных условиях в утренние часы при условии стабильного положительного самочувствия, не менее чем через два часа после еды и через час после курения. Испытуемые были разделены на группы по половому признаку: мужской пол (n = 14) и женский пол (n = 33). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с целью исследования проведена психофизиологическая диагностика, включавшая регистрацию ряда показателей стресс-реактивности в условиях моделируемого острого стресса и в последующих фазах восстановления.

Для проведения обследования использован многоканальный комплекс «БОСЛАБ профессиональный плюс» на базе БИ-012-2, (ООО «Компьютерные системы биоуправления», Россия). В ходе исследования регистрировали следующие физиологические сигналы: электромиограмма (ЭМГ), электрокардиограмма (ЭКГ), температура тела, дыхание, кожно-гальваническая реакция, фотоплетизмограмма (ФПГ). На руки испытуемых крепили одноразовые ЭКГ-электроды с коннектором «кнопка» для регистрации ЭКГ с использованием модифицированного II стандартного отведения. При ФПГ исследован кровоток пальца руки. Датчик кожно-гальванической реакции накладывали на проксимальную фалангу II и III пальцев правой руки. С помощью наложения датчиков ЭМГ на мышцы лба фиксировали уровень их напряжения. Для записи дыхательных усилий использовали индукционный ремень с датчиком, закрепленный на уровне подмышечных впадин для регистрации движений грудной клетки.

Протокол стресс-тестирования состоял из пяти сессий, позволяющих оценить особенности стресс-реактивности организма и способность к последующему восстановлению. Изначально у испытуемых снимались исходные психофизиологические параметры в покое в течение одной минуты. Затем в качестве мягкого стрессора им предлагалась когнитивная задача на арифметический счет в течение трех минут, после которой вновь следовала минута отдыха. Далее испытуемые выполняли когнитивную задачу stroop-test [21], методику словесно-цифровой интерференции, в течение трех минут. По завершении заданий вновь производились измерения в покое в течение одной минуты. В течение каждой из фаз фиксировались оцениваемые показатели, что позволяло получить данные для построения общей картины динамических изменений функционального состояния во время всех сессий.

На основании полученных данных оценены следующие параметры: интервалы R-R, частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательная аритмия сердца, время распространения пульсовой волны как показатель эластичности магистральных сосудов; соотношение медленных и высокочастотных волн сердечного ритма как показатель, отражающий преобладание симпатических или парасимпатических влияний на сердечный ритм; индекс напряжения Баевского как интегральный показатель стрессовой нагрузки на ор-

ганизм и состояния его адаптации к стрессу; частота дыхательных движений и частота моды дыхательных движений; длительность дыхательного цикла (ДДЦ), отношение длительности вдоха к длительности выдоха и число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле (NNbc); амплитуда систолической волны при ФПГ, отражающая объемный кровоток в месте регистрации и состояние периферических сосудов; интегральный показатель напряжения с фронтальных мышц (интегральная ЭМГ); кожная проводимость; температура кожных покровов по шкале Фаренгейта; показатель адекватности процессов регуляции.

Статистический анализ

Обработка результатов проведена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Распределение количественных данных проверялось с помощью теста Шапиро – Уилка. Поскольку распределение всех количественных характеристик отличалось от нормального, они представлены в виде медианы (Me), указывающей на нижний (LQ) и верхний (UQ) квартили. Для сравнения групп использованы критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Когда количество наблюдений было небольшим, применен точный критерий Фишера с поправкой Йейтса. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика всех показателей стресс-реактивности у студентов-медиков в изучено группе представлена в табл. 1.

Среди всей когорты обследованных при воздействии психоэмоциональных стресс-тестов (выполнении когнитивных задач) статистически достоверно увеличивалась ЧСС и, соответственно, укорачивались интервалы R-R по сравнению с состоянием покоя ($p < 0,001$), а также увеличивалось число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле ($p = 0,03$). ДДЦ постепенно увеличивалась на всем протяжении тестирования ($p = 0,029$), а частота моды дыхания несколько уменьшилась по сравнению с исходным показателем на протяжении последующего исследования ($p < 0,001$). По динамике прочих показателей среди всей

Таблица 1. Динамика показателей стресс-реактивности у здоровых студентов
Table 1. Changes in stress reactivity indicators in healthy students

Показатель / Parameter	Отдых 1 (исходно) / Rest 1 (baseline)	Стресс 1 «когнитивная задача» / Stress 1 Cognitive Task	Отдых 2 / Rest 2	Стресс 2 stroop-test / Stress 2 “Stroop test”	Отдых 3 / Rest 3	p
RR, мс / RR, ms	723,9 [646,5; 822,4]	671,5 [624,8; 747,2]	733,2 [661,1; 821,2]	659,1 [616,7; 728,5]	744,4 [681,2; 852,4]	< 0,001
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	83,9 [73,2; 93,2]	89,4 [80,5; 96,3]	82,3 [73,5; 91,4]	91,5 [82,5; 97,9]	81,0 [70,9; 88,8]	< 0,001
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	222,7 [151,9; 434,3]	188,0 [145,8; 228,5]	179,1 [145,3; 345,8]	193,7 [155,6; 252,4]	201,2 [163,9; 370,6]	0,562
LF / HF	1,3 [0,6; 3,1]	1,5 [0,9; 2,5]	1,5 [0,6; 2,5]	1,5 [0,8; 2,4]	1,1 [0,5; 2,3]	0,676
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	83,6 [42,1; 151,8]	57,2 [28,6; 98,3]	55,7 [38,2; 119,5]	68,6 [32,1; 113,3]	64,5 [34,8; 119,4]	0,141
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	17,1 [14,7; 19,0]	18,8 [15,0; 20,8]	16,4 [13,4; 20,2]	16,2 [14,2; 18,2]	15,5 [13,4; 18,5]	0,051
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,3 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,3]	< 0,001
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	102,7 [63,1; 147,7]	114,2 [77,9; 177,4]	116,9 [75,3; 156,1]	116,0 [74,7; 168,1]	103,3 [73,1; 168,8]	0,832
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	3,7 [3,4; 4,7]	3,9 [3,3; 4,9]	4,2 [3,3; 5,4]	4,4 [3,9; 5,3]	4,7 [3,7; 5,5]	0,029
Rio	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 1,1]	0,7 [0,6; 1,0]	0,6 [0,4; 0,9]	0,7 [0,6; 1,1]	0,098
NNbc	5,0 [4,0; 6,4]	5,9 [4,8; 7,5]	5,4 [4,4; 7,6]	6,5 [5,5; 7,9]	5,4 [4,5; 7,2]	0,032
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	128,8 [103,5; 197,5]	129,3 [101,9; 177,1]	137,9 [124,5; 244,8]	121,9 [88,7; 151,4]	121,3 [90,7; 219,9]	0,166
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	12,7 [9,8; 19,8]	14,8 [10,6; 20,2]	13,9 [8,5; 17,6]	13,3 [10,9; 18,6]	13,6 [9,5; 17,0]	0,709
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	6,2 [4,7; 11,4]	7,3 [5,1; 13,5]	8,2 [5,3; 13,7]	8,9 [5,7; 14,9]	9,1 [6,0; 14,2]	0,054
Температура / Temperature, °F	76,6 [73,4; 85,5]	76,0 [73,0; 86,6]	75,9 [72,7; 87,6]	76,1 [72,5; 87,8]	75,6 [72,4; 86,7]	0,941
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	50,1 [34,5; 67,6]	52,0 [33,6; 63,5]	45,5 [33,5; 65,6]	49,7 [38,4; 63,2]	43,1 [34,6; 64,0]	0,381

Примечание (здесь и далее в табл. 2–6): *ДДЦ – длительность дыхательного цикла; ФПГ – фотоплетизмография; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЭМГ – электромиография; LF/HF – соотношение медленных и высокочастотных волн сердечного ритма; NNbc – число R-R-интервалов на одном дыхательном цикле; Rio – отношение длительности вдоха к длительности выдоха; RR – длительность интервала R-R.*
Note (here and further in tables 1-6): *BMF – breathing mode frequency; HR – heart rate; iEMG – integrated electromyography; LF/HF – low-to-high frequency ratio; NNbc – number of R-R intervals in one respiratory cycle; PPG – photoplethysmography; RCD – respiratory cycle duration; Rio – ratio of inhalation time to exhalation time; RR – R-R interval duration.*

когорты исследуемых в процессе тестирования статистически значимых изменений не определено.

При анализе гендерных особенностей исходных параметров психофизиологического состояния (табл. 2) достоверные различия получены только по данным интегральной ЭМГ с фронтальных мышц (у женщин уровень мышечного напряжения был более выражен на протяжении сессии, чем у мужчин; $p < 0,001$).

При проведении первого стресс-теста на арифметический счет (табл. 3) сохранялись достоверные различия в интегральной ЭМГ ($p < 0,001$), а также выявлены достоверные различия в реакции кожной проводимости на стресс (у мужчин реакция была статистически значимо выше, чем у женщин; $p = 0,033$). На фоне отдыха (табл. 4) и последующего stroop-test (табл. 5) эта тенденция сохранилась ($p < 0,05$).

Однако на фоне финального мониторирования показателей при завершении тестирования также достигнуты достоверные различия по времени распространения пульсовой волны, которое было статистически значимо ниже среди представителей мужского пола ($p = 0,05$) (табл. 6).

Таблица 2. Анализ исходных показателей стресс-реактивности у здоровых студентов в зависимости от пола
Table 2. Analysis of baseline stress reactivity indicators in healthy students, depending on gender

Показатель / Parameter	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 33	p
Отдых 1 (исходно) / Rest 1 (baseline)			
RR, мс / RR, ms	704,3 [650,9; 744,6]	759,9 [646,5; 822,4]	0,322
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	85,5 [81,6; 93,1]	79,7 [69,0; 93,7]	0,301
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	217,8 [145,8; 267,9]	223,2 [152,5; 457,0]	0,299
LF / HF	2,1 [1,3; 3,6]	1,2 [0,4; 3,0]	0,06
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	103,2 [57,9; 151,8]	77,0 [42,1; 136,3]	0,249
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	17,2 [14,5; 18,5]	17,1 [15,2; 19,5]	0,802
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,2 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,295
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	89,7 [57,2; 120,5]	110,7 [71,5; 156,4]	0,434
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	3,7 [3,4; 4,7]	3,8 [3,2; 4,9]	0,756
Rio	0,7 [0,6; 0,9]	0,7 [0,6; 0,9]	0,765
NNbc	5,0 [4,0; 6,4]	4,5 [3,7; 6,4]	0,322
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	128,8 [103,5; 197,5]	124,7 [93,2; 201,0]	0,513
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	12,7 [9,8; 19,8]	15,2 [11,2; 20,2]	0,001
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	6,2 [4,7; 11,4]	5,7 [3,1; 8,5]	0,054
Температура / Temperature, °F	76,6 [73,4; 85,5]	76,5 [73,5; 84,0]	0,771
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	50,1 [34,5; 67,6]	48,2 [34,5; 65,0]	0,259

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что в ответ на ментальный стресс в виде теста с устным счетом или stroop-test среди изученных психофизиологических параметров отмечена реакция нескольких показателей, отражающих активацию симпатоадреналовой системы (увеличение ЧСС, укорочение интервалов R-R, увеличение ДДЦ и уменьшение частоты моды дыхания). Также выявлены гендерные различия в изученных психофизиологических параметрах при стрессовых тестах: у женщин уровень мышечного напряжения был выше по данным ЭМГ с фронтальных мышц, а показатели кожной проводимости при стрессе были ниже, чем у мужчин.

До настоящего времени комплексных исследований нескольких физиологических параметров в ответ на стресс с помощью устройств для биологической обратной связи проведено недостаточно [19, 20], причем в представленном исследовании впервые оценены гендерные различия. Гендерные различия в стресс-ре-

Таблица 3. Анализ показателей стресс-реактивности на стресс в виде когнитивной задачи у здоровых студентов в зависимости от пола
Table 3. Analysis of stress-reactivity indicators for “Cognitive task” stress in healthy students, depending on gender

Показатель / Parameter	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 33	p
Стресс 1 (когнитивная задача) / Stress 1 Cognitive Task			
RR, мс / RR, ms	660,8 [651,2; 699,6]	675,1 [609,7; 815,9]	0,735
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	91,0 [85,8; 92,3]	89,1 [73,7; 98,6]	0,789
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	179,4 [142,8; 211,5]	190,5 [152,6; 236,7]	0,269
LF / HF	2,0 [1,1; 2,6]	1,4 [0,9; 2,2]	0,422
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	60,8 [28,6; 98,3]	49,8 [29,5; 95,0]	0,667
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	18,4 [15,0; 21,7]	18,8 [15,2; 20,1]	0,650
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,2 [0,2; 0,3]	0,2 [0,1; 0,3]	0,296
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	108,0 [66,3; 201,1]	114,4 [84,6; 166,6]	0,718
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	3,9 [3,3; 4,9]	3,9 [3,3; 4,8]	0,789
Rio	0,7 [0,6; 1,1]	0,7 [0,6; 1,4]	0,152
NNbc	5,9 [4,8; 7,5]	5,9 [4,9; 7,0]	0,991
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	129,3 [101,9; 177,1]	129,3 [100,5; 171,4]	0,449
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	14,8 [10,6; 20,2]	16,6 [13,1; 22,3]	< 0,001
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	7,3 [5,1; 13,5]	6,8 [3,6; 13,0]	0,033
Температура / Temperature, °F	76,0 [73,0; 86,6]	76,0 [73,1; 85,3]	0,735
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	52,0 [33,6; 63,5]	45,6 [33,6; 64,8]	0,935

активности ранее изучены только для отдельных психофизиологических показателей. У здоровых женщин наличие дистрессорного типа личности не было ассоциировано с реакцией вариабельности ритма сердца в ответ на ментальный стресс. В то же время у мужчин с дистрессорным типом выявлена повышенная симпатическая активация в ответ на ментальный стресс [13]. Поэтому в исследованиях последних лет продолжается изучение особенностей и механизмов стрессорных реакций отдельно у женщин. Так, Z.T. Martin и соавт. [8] исследованы периферическая и церебральная вазодилатация в ответ на ментальный стресс, а также ее ассоциация с интернализацией и копинг-стратегией преодоления психосоциального стресса у женщин различной расовой принадлежности. Показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация была ниже у чернокожих женщин, что также сопровождалось интернализацией стресса и неадаптивными копинг-стратегиями по сравнению с европеоидными женщинами [8]. В настоящем исследовании мы не изучали сосудистые реакции на стресс, это оценивалось в предыдущих исследованиях. В частности, было показано, что независимо от типа личности мышечная релаксация вызывала дилатацию плечевой артерии, которая еще больше усиливалась при тесте реактивной гиперемии, но нивелировалась в ходе теста с устным счетом [11].

Поскольку психосоциальный стресс ассоциирован с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний, неудивительно, что стресс-реактивность активно изучается не только у здоровых лиц, но и у лиц с кардиоваскулярной патологией. В проведенных ранее исследованиях показано, что реакция вегетативной нервной системы на психоэмоциональный стресс имеет как клиническое [22], так и прогностическое значение. Так, A.S. Shah и соавт. [7] изучили взаимосвязь электрокардиографических показателей автономной дисфункции во время острой провокации психического стресса и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка состояния вегетативной нервной системы была проведена с помощью низкочастотной вариабельности сердечного ритма в

Таблица 4. Анализ показателей стресс-реактивности восстановления после первого стресса у здоровых студентов в зависимости от пола
Table 4. Analysis of indicators of stress reactivity of recovery after the first stress in healthy students, depending on gender

Показатель / Parameters	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 33	p
Отдых 2 / Rest 2			
RR, мс / RR, ms	713,4 [682,6; 736,4]	756,8 [647,8; 857,9]	0,249
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	84,8 [82,0; 88,0]	79,6 [70,3; 93,2]	0,249
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	157,2 [144,0; 246,8]	192,3 [152,2; 403,8]	0,202
LF / HF	1,8 [1,8; 2,2]	0,9 [0,5; 2,6]	0,101
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	58,0 [38,5; 126,8]	55,7 [37,1; 117,8]	0,650
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	15,7 [14,7; 19,5]	17,2 [13,2; 20,7]	0,991
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,2 [0,2; 0,3]	0,3 [0,2; 0,3]	0,411
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	88,5 [62,4; 133,9]	124,5 [84,9; 183,7]	0,09
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	4,2 [3,3; 5,4]	4,5 [3,3; 6,1]	0,777
Rio	0,7 [0,6; 1,0]	0,7 [0,6; 1,1]	0,892
NNbc	5,4 [4,4; 7,6]	5,4 [4,1; 7,9]	0,624
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	167,9 [124,5; 244,8]	179,0 [126,9; 244,8]	0,701
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	13,9 [8,5; 17,6]	14,8 [12,4; 17,8]	0,002
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	8,2 [5,3; 13,7]	7,0 [3,9; 12,5]	0,017
Температура / Temperature, °F	75,9 [72,7; 87,6]	75,7 [72,8; 84,2]	0,807
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	45,5 [33,5; 65,6]	45,2 [32,6; 59,2]	0,204

Таблица 5. Анализ показателей стресс-реактивности на стресс stroop-test у здоровых студентов в зависимости от пола
Table 5. Analysis of stress-reactivity indicators for "Stroop test" stress in healthy students, depending on gender

Показатель / Parameter	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 33	p
Стресс 2 (Stroop-test) / Stress 2 "Stroop test"			
RR, мс / RR, ms	655,7 [620,0; 688,2]	675,0 [607,0; 750,8]	0,789
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	92,8 [87,5; 97,1]	89,8 [80,2; 101,3]	0,753
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	163,0 [136,3; 247,8]	204,9 [164,2; 252,4]	0,122
LF / HF	1,6 [0,8; 2,7]	1,4 [0,9; 2,1]	0,608
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	71,0 [45,2; 91,2]	51,7 [31,0; 113,3]	0,684
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	16,0 [14,9; 17,7]	16,2 [14,0; 18,2]	0,769
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,2 [0,2; 0,2]	0,2 [0,1; 0,2]	0,407
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	104,4 [94,1; 135,7]	136,1 [73,6; 169,0]	0,678
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	4,4 [3,9; 5,3]	4,4 [3,9; 5,3]	0,884
Rio	0,6 [0,4; 0,9]	0,6 [0,4; 0,9]	0,826
NNbc	6,5 [5,5; 7,9]	6,5 [5,5; 7,9]	0,864
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	121,9 [88,7; 151,4]	120,1 [88,7; 155,6]	0,666
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	13,3 [10,9; 18,6]	14,7 [11,9; 19,4]	0,004
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	8,9 [5,7; 14,9]	7,7 [4,5; 13,6]	0,015
Температура / Temperature, °F	76,1 [72,5; 87,8]	75,9 [72,8; 83,0]	0,898
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	49,7 [38,4; 63,2]	49,6 [38,4; 63,2]	0,953

5-минутных интервалах до, во время и после индукции стресса. После медианного периода наблюдения в 5,6 года 5% пациентов умерли от сердечно-сосудистых причин. Снижение вариабельности сердечного ритма, вызванное стрессом, и низкая вариабельность в покое были связаны с более высоким риском смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Авторы указали на необходимость дополнительных исследований, позволяющих оценить, могут ли воздействия, направленные на автономную дисфункцию, улучшить исходы сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Нельзя исключить, что в качестве таких воздействий будет целесообразно использовать БОС-тренинг, основанный на реакции вегетативной нервной системы.

В исследовании MIMS2 [14] индекс реактивной гиперемии и поток-опосредованная дилатация использовались для измерения микрососудистой и эндотелиальной функции соответственно до и после 30 мин умственного стрессового задания (публичного выступления) у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Таблица 6. Анализ показателей стресс-реактивности восстановления после второго стресса у здоровых студентов в зависимости от пола
Table 6. Analysis of indicators of stress reactivity of rest after the second stress in healthy students, depending on gender

Показатель / Parameter	Мужчины / Men, n = 14	Женщины / Women, n = 33	p
Отдых 3 / Rest 3			
RR, мс / RR, ms	720,3 [689,2; 741,6]	764,7 [681,2; 872,8]	0,133
ЧСС, уд/мин / HR, beats/min	83,8 [81,1; 87,9]	78,6 [69,4; 88,8]	0,128
Время прохождения пульсовой волны, мс / Pulse transit time, ms	171,9 [129,3; 219,2]	240,3 [171,4; 484,8]	0,05
LF/HF	1,4 [0,6; 2,5]	1,0 [0,5; 1,9]	0,334
Индекс напряжения Баевского / Baevsky`s Stress index	86,7 [54,8; 118,6]	60,5 [34,8; 119,4]	0,507
ЧДД, дыханий/мин / Respiratory rate, breaths/min	14,9 [11,8; 18,4]	15,5 [13,7; 19,7]	0,411
Частота моды ЧДД, Гц / BMF, Hz	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,1; 0,3]	0,961
Дыхательная аритмия, мс / Respiratory sinus arrhythmia, ms	93,3 [73,1; 115,2]	142,4 [72,3; 179,6]	0,189
ДДЦ, сек. / RCD, sec.	4,7 [3,7; 5,5]	4,5 [3,7; 5,4]	0,615
Rio	0,7 [0,6; 1,1]	0,7 [0,6; 1,3]	0,816
NNbc	5,4 [4,5; 7,2]	5,2 [4,4; 7,0]	0,345
Амплитуда систолической волны при ФПГ / Systolic wave amplitude during PPG	121,3 [90,7; 219,9]	121,6 [89,0; 202,5]	0,953
Интегральная ЭМГ, мкВ / iEMG, mcV	13,6 [9,5; 17,0]	15,7 [11,7; 20,8]	< 0,001
Кожная проводимость, мкс / Skin conductance, μs	9,1 [6,0; 14,2]	8,2 [4,9; 11,8]	0,009
Температура / Temperature, °F	75,6 [72,4; 86,7]	75,1 [72,4; 81,9]	0,916
Показатель адекватности процессов регуляции / Indicator of the adequacy of regulatory processes	43,1 [34,6; 64,0]	37,9 [32,9; 67,0]	0,079

При проспективном наблюдении оказалось, что периферическая микрососудистая дисфункция в ответ на психоэмоциональный стресс была связана с неблагоприятными событиями среди женщин, но не мужчин. Напротив, эндотелиальная дисфункция была схожим образом связана с MACE как среди мужчин, так и женщин. Эти результаты предполагают специфический для женщин механизм, связывающий психологический стресс с неблагоприятными исходами [14].

Менее часто для оценки состояния вегетативной нервной системы при стрессе используют оценку кожной проводимости. Например, предложено использовать данный тест для будущей диагностики и прогнозирования депрессии на основе объективной интерпретации депрессивных состояний [23]. После курса лечения в стационарной когорте с психосоматическими расстройствами отмечено снижение кожной проводимости, что предполагает уменьшение симпатического тонуса. В то же время на фоне стресса (игра в кибербол) определено увеличение кожной проводимости, что указывает на стимуляцию симпатической нервной системы в это время [24]. В недавнем исследовании предложен индивидуализированный подход к оценке психоэмоционального напряжения с использованием индекса проводимости кожи в реальном времени при непрерывном выполнении простого (выразительное чтение вслух простого текста) либо сложного (выразительное чтение вслух текста, перевернутого на 180°) задания. Предложенный метод позволил сравнивать уровни когнитивной нагрузки у участников с разным исходным уровнем кожной проводимости за счет перехода от абсолютных к относительным значениям в важные для исследователя временные интервалы [25].

Использование электромиографии в ходе стрессорных заданий также позволяет оценить различные аспекты неадаптивных реакций на стресс. Например, при изучении с помощью ЭМГ активности лицевых мышц можно выявлять различия в самооценке, связанные со стрессом (активность сморщивающих мышц – нахмуривание, скуловых мышц – улыбка) [26]. Также регистрацию мышечного напряжения с помощью поверхностной электромиографии в ответ на stroop-test использовали для оценки влияния дыхательных упражнений на стресс-реактивность [27]. Наконец, БОС-тренинг на основе ЭМГ показал эффективность в комплексе реабилитационных мероприятий за счет улучшения как физического, так и психологического состояния при сочетании соматической патологии с симптомами тревожности, депрессии и нарушения сна [28].

Между тем анализ сразу нескольких физиологических параметров при стрессе является перспективным методом оценки стресс-реактивности. Так, разработан новый индекс для измерения устойчивости человека к стрессу на основе изменений определенных параметров (электромиография, которая представляет собой мышечную реакцию, пульс, частота дыхания, периферическая температура и проводимость кожи) с помощью устройства биологической

обратной связи при 10-минутном психофизиологическом стресс-тесте. Для вычисления индекса авторы использовали неконтролируемые методы машинного обучения для расчета межкластерных расстояний. Вычисление такого индекса для отдельного человека может иметь широкую область применения и заключается в понимании и поддержке психического здоровья. Соответственно, пациенты могут отслеживать свою устойчивость к стрессу, что в конечном итоге способствует улучшению не только их повседневной жизни, но профилактике заболеваний [19]. Один из первых опытов применения многокомпонентной программы с включением БОС-тренинга показал, что она способствовала положительным изменениям в индексе устойчивости к стрессу [19] и в управлении психофизиологическими реакциями на академический стресс [20]. Эти публикации подтверждают перспективность использованного нами подхода с оценкой во время ментальных стрессовых тестов большого числа физиологических показателей, что будет способствовать разработке дальнейших программ как по оценке стресс-реактивности, так и повышению стрессоустойчивости различных категорий здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При трактовке результатов исследования следует учитывать имеющиеся ограничения. Во-первых, обследованная когорта относительно небольшая, что требует подтверждения полученных результатов в дальнейших исследованиях. Во-вторых, среди обследованных участников мужского пола было заметно меньше, чем представителей женского, что могло бы поставить под сомнение результаты исследования. Однако даже на таком ограниченном материале нам удалось показать статистически значимые различия между группами, поэтому считаем возможным представить результаты, полученные в данном пилотном проекте. В-третьих, хотя известна зависимость стресс-реактивности у мужчин и женщин от личностных особенностей обследованных, в данном исследовании мы не оценивали психологический профиль пациентов. Это планируется при проведении последующих исследований нашей научной группы.

Заключение

У здоровых лиц молодого возраста в ответ на ментальный стресс среди изученных психофизиологических параметров отмечены активация симпатоадреналовой системы, проявлявшаяся в виде увеличения ЧСС ($p < 0,001$), укорочения интервалов R-R ($p = 0,03$), увеличения ДДЦ ($p = 0,029$) и уменьшения частоты моды дыхания ($p < 0,001$). Гендерные различия в психофизиологических параметрах в ответ на стрессовые тесты проявлялись более высоким уровнем мышечного напряжения по данным ЭМГ у женщин ($p < 0,001$) и более высокими показателями кожной проводимости при стрессе у мужчин ($p = 0,033$). Данные настоящего исследования могут быть использованы при создании оптимальной батареи тестов для оценки физиологических параметров при стрессорных нагрузках, оценки динамики стрессоустойчивости в ходе многокомпонентных вмешательств, а также для разработки программ БОС-тренингов.

Конфликт интересов

Н.Н. Загорская заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Щеглова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Сумин является научным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.Ю. Прокашко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Результаты получены при поддержке Российской Федерации в лице Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации № 1144-р от 11 мая 2022 г.).

Информация об авторах

Загорская Наталья Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-3218-3590

Щеглова Анна Викторовна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Сумин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии

Author Information Form

Zagorskaya Natalia N., Researcher at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-3218-3590

Shcheglova Anna V., PhD, Researcher at the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4108-164X

Sumin Aleksey N., PhD, Head of the Laboratory of Comorbidity in Cardiovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution

федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Прокашко Ингрид Юрьевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6717-6818

"Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0963-4793

Prokashko Ingrid Yu., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Normal Physiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6717-6818

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W.Jr., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. JAMA. 2018;320(3):272-280. doi: 10.1001/jama.2018.8359

2. Белялов Ф.И., Сумин А.Н., Гарганеева Н.П., Ларева Н.В., Петрова М.М., Петрунько О.В., Попонина Т.М., Репин А.Н., Собенников В.С. Психические расстройства и сердечно-сосудистые болезни: клинические рекомендации Байкальской и Сибирской психосоматических ассоциаций. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(3S): 222-253. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253

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

4. Кинаш, В. И., Воробьев, И. А., Урванцева, Л.В., Коваленко Л. .В., Кашталап В. В. Клиническая значимость психологических особенностей личности у пациентов с ишемической болезнью сердца: фокус на тип личности Д. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;4(45):24–32. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0003

5. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension. 2010;55(4):1026-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621.

6. Ginty A.T., Kraynak T.E., Fisher J.P., Gianaros P.J. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. Auton Neurosci. 2017;207:2-9. doi: 10.1016/j.autneu.2017.03.003.

7. Shah A.S., Vaccarino V., Moazzami K., Almuwaqqat Z., Garcia M., Ward L., Elon L., Ko Y.A., Sun Y.V., Pearce B.D., Raggi P., Bremner J.D., Lampert R., Quyyumi A.A., Shah A.J. Autonomic reactivity to mental stress is associated with cardiovascular mortality. Eur Heart J Open. 2024;4(6):oeae086. doi: 10.1093/ehjopen/oeae086.

8. Martin Z.T., Al-Daas I.O., Cardenas N., Kolade J.O., Merlau E.R., Vu J.K., Brown K.K., Brothers R.M. Peripheral and Cerebral Vasodilation in Black and White Women: Examining the Impact of Psychosocial Stress Exposure Versus Internalization and Coping. Hypertension. 2023;80(10):2122-2134. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21230

9. Полякова ОА, Кроткова ИФ, Литвинова СН, Остроумова ОД. Стресс как основа полиморбидности и способы его коррекции на ранних этапах. Медицинский Совет. 2022;(21):96-105. doi: 21518/2079-701X-2022-16-21-96-105 10. Сумин А., Сумина Л., Васильева Н. Стресс-реактивность гемодинамики у подростков и факторы, ее определяющие. Артериальная гипертензия. 2008;14(2):165-171. doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-2-165-171

11. Сумин А.Н., Сумина Л.Ю., Красилова Т.А., Барбараш Н.А. Стресс-реактивность эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией с типом личности Д. Артериальная гипертензия. 2011;17(5):467-473. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-467-473

12. Lee L.O., Chen R., Mendes W.B., Kubzansky L.D. Lifespan psychosocial stressors, optimism, and hemodynamic acute stress response in a national sample. Health Psychol. 2023;42(3):172-181. doi: 10.1037/hea0001276.

13. Сумин А.Н., Прокашко И.Ю., Щеглова А.В. Тип личности D, стресс-реактивность и вегетативный баланс у здоровых лиц молодого возраста: гендерные и этнические особенности. Артериальная гипертензия. 2020;26(6):665-675. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-665-675

14. Sullivan S., Young A., Garcia M., Almuwaqqat Z., Moazzami K., Hammadah M., Lima B.B., Hu Y., Jajeh M.N., Alkhoder A., Elon L., Lewis T.T., Shah A.J., Mehta P.K., Bremner J.D., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Sex Differences in Vascular Response to Mental Stress and Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Ischemic Heart Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(4):e112-e120. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318576

15. Ebong I.A., Quesada O., Fonkoue I.T., Mattina D., Sullivan S., Oliveira G.M.M., Spikes T., Sharma J., Commodore Y., Ogunniyi M.O., Aggarwal N.R., Vaccarino V.; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. The Role of Psychosocial Stress on Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2024;84(3):298-314. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.016.

16. Riordan A.O., Howard S., Gallagher S. Social Context and Sex Moderate the Association Between Type D Personality and Cardiovascular Reactivity. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2019;44(4):321-330. doi: 10.1007/s10484-019-09447-x.

17. Howard S., Hughes B.M. Type D personality is associated with a sensitized cardiovascular response to recurrent stress in men. Biol Psychol. 2013;94(2):450-5. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.09.001.

18. Сумин, А. Н., Сумина, Л. Ю., Галимзянов, Д. М., Васильева Н.Д. Реакция гемодинамики и эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на стресс, мышечную релаксацию и их сочетание у здоровых подростков. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006 5 (7), 69-74.

19. Diaz-Ramos R.E., Gomez-Cravioto D.A., Trejo L.A., López C.F., Medina-Pérez M.A. Towards a Resilience to Stress Index Based on Physiological Response: A Machine Learning Approach. Sensors (Basel). 2021;21(24):8293. doi: 10.3390/s21248293.

20. Figueroa C., Ayala A., Trejo L.A., Ramos B., Briz C.L., Noriega I., Chávez A. Measuring the Effectiveness of a Multicomponent Program to Manage Academic Stress through a Resilience to Stress Index. Sensors (Basel). 2023;23(5):2650. doi: 10.3390/s23052650.

21. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology: General. 1992;121(1):15–23. doi: 10.1037/0096-3445.121.1.15

22. Bigalke J.A., Greenlund I.M., Nicevski J.R., Tikkanen A.L., Carter J.R. Sympathetic neural reactivity to the Trier social stress test. J Physiol. 2022;600(16):3705-3724. doi: 10.1113/JP283358.

23. Kim A.Y., Jang E.H., Choi K.W., Jeon H.J., Byun S., Sim J.Y., Choi J.H., Yu H.Y. Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. PLoS One. 2019;14(4):e0213140. doi: 10.1371/journal.pone.0213140.

24. Thurner C., Horing B., Zipfel S., Stengel A., Mazurak N. Autonomic changes as reaction to experimental social stress in an inpatient psychosomatic cohort. Front Psychiatry. 2022;13:817778. doi: 10.3389/fpsyt.2022.817778

25. Kriklenko E.A., Kovaleva A.V., Likhomanova E.N. An Individualized Approach to Skin Conductance Assessment during Execution of Tasks of Different Complexities. Bull Exp Biol Med. 2024;176(3):310-314. doi: 10.1007/s10517-024-06014-1

26. Kroll S.L., Mayo L.M., Asratian A., Yngve A., Perini I., Heilig M. Negative self-evaluation induced by acute stress indexed using facial EMG. Psychoneuroendocrinology. 2021;133:105402. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105402.

27. Liang W.M., Xiao J., Ren F.F., Chen Z.S., Li C.R., Bai Z.M., Rukšenas O. Acute effect of breathing exercises on muscle tension and executive function under psychological stress. Front Psychol. 2023;14:1155134. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1155134.

28. Sadora J., Vilsmark E., Bashara A., Burton D., Paschali M., Pester B., Curiel M., Edwards R., Lazaridou A. Electromyography-biofeedback for chronic low back pain: A qualitative cohort study. Complement Ther Med. 2023;73:102922. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102922

REFERENCES

1. Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling J.W.Jr., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. JAMA. 2018;320(3):272-280. doi: 10.1001/jama.2018.8359

2. Belialov F.I., Sumin A.N., Garganeeva N.P., Lareva N.V., Petrova M.M., Petrunko O.V., Poponina T.M., Repin A.N., Sobennikov V.S. Mental disorders and cardiovascular diseases: guidelines of the baikal psychosomatic association and the siberian psychosomatic association. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(3S):222-253. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-3S-222-253 (In Russian)

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

4. Kinash, V. I., Vorob'ev, I. A., Urvanceva, L.V., Kovalenko L. V., Kashtalap V. V. Clinical significance of psychological features of the personality in patients with ischemic heart disease: Focus on personality type D // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2021;4(45):24–32. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0003 (In Russian)

5. Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. Hypertension. 2010;55(4):1026-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146621.

6. Ginty A.T., Kraynak T.E., Fisher J.P., Gianaros P.J. Cardiovascular and autonomic reactivity to psychological stress: Neurophysiological substrates and links to cardiovascular disease. Auton Neurosci. 2017;207:2-9. doi: 10.1016/j.autneu.2017.03.003.

7. Shah A.S., Vaccarino V., Moazzami K., Almuwaqqat Z., Garcia M., Ward L., Elon L., Ko Y.A., Sun Y.V., Pearce B.D., Raggi P., Bremner J.D., Lampert R., Quyyumi A.A., Shah A.J. Autonomic reactivity to mental stress is associated with cardiovascular mortality. Eur Heart J Open. 2024;4(6):oeae086. doi: 10.1093/ehjopen/oeae086.

8. Martin Z.T., Al-Daas I.O., Cardenas N., Kolade J.O., Merlau E.R., Vu J.K., Brown K.K., Brothers R.M. Peripheral and Cerebral Vasodilation in Black and White Women: Examining the Impact of Psychosocial Stress Exposure Versus Internalization and Coping. Hypertension. 2023;80(10):2122-2134. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21230

9. Polyakova O.A., Krotkova I.F., Litvinova S.N., Ostroumova O.D. Stress as the basis of polymorbidity and ways to correct it in the early stages. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2022;(21):96-105. doi: 21518/2079-701X-2022-16-21-96-105 (In Russian)

10. Sumin A., Sumina L., Vasilyeva N. Factors determining stress-reactivity of hemodynamics in the adolescents. Arterial Hypertension. 2008;14(2):165-171. doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-2-165-171 (In Russian)

11. Sumin A.N., Sumina L.Y., Krasilova T.A., Barbarash N.A. Endothelial stress response in hypertensive patients with type D personality. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2011;17(5):467-473. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-5-467-473 (In Russian)

12. Lee L.O., Chen R., Mendes W.B., Kubzansky L.D. Lifespan psychosocial stressors, optimism, and hemodynamic acute stress response in a national sample. Health Psychol. 2023;42(3):172-181. doi: 10.1037/hea0001276.

13. Sumin A.N., Prokashko I.Yu., Shcheglova A.V. Personality type D, stress reactivity and autonomic balance in healthy young people: gender and ethnic characteristics. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020;26(6):665-675. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-6-665-675 (In Russian)

14. Sullivan S., Young A., Garcia M., Almuwaqqat Z., Moazzami K., Hammadah M., Lima B.B., Hu Y., Jajeh M.N., Alkhoder A., Elon L., Lewis T.T., Shah A.J., Mehta P.K., Bremner J.D., Quyyumi A.A., Vaccarino V. Sex Differences in Vascular Response to Mental Stress and Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Ischemic Heart Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(4):e112-e120. doi: 10.1161/ATVBAHA.122.318576

15. Ebong I.A., Quesada O., Fonkoue I.T., Mattina D., Sullivan S., Oliveira G.M.M., Spikes T., Sharma J., Commodore Y., Ogunniyi M.O., Aggarwal N.R., Vaccarino V.; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. The Role of Psychosocial Stress on Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2024;84(3):298-314. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.016.

16. Riordan A.O., Howard S., Gallagher S. Social Context and Sex Moderate the Association Between Type D Personality and Cardiovascular Reactivity. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2019;44(4):321-330. doi: 10.1007/s10484-019-09447-x.

17. Howard S., Hughes B.M. Type D personality is associated with a sensitized cardiovascular response to recurrent stress in men. Biol Psychol. 2013;94(2):450-5. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.09.001.

18. Sumin, A. N., Sumina, L. Yu., Galimzyanov, D. M., Vasilyeva N.D. Hemodynamics reaction and endothelium-dependent vasodilatation in stress, myorelaxation, and their combination in healthy adolescents. Cardiovascular Therapy and Prevention.. 2006 5 (7), 69-74. (In Russian)

19. Diaz-Ramos R.E., Gomez-Cravioto D.A., Trejo L.A., López C.F., Medina-Pérez M.A. Towards a Resilience to Stress Index Based on Physiological Response: A Machine Learning Approach. Sensors (Basel). 2021;21(24):8293. doi: 10.3390/s21248293.

20. Figueroa C., Ayala A., Trejo L.A., Ramos B., Briz C.L., Noriega I., Chávez A. Measuring the Effectiveness of a Multicomponent Program to Manage Academic Stress through a Resilience to Stress Index. Sensors (Basel). 2023;23(5):2650. doi: 10.3390/s23052650.

21. Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of Experimental Psychology: General. 1992;121(1):15–23. doi: 10.1037/0096-3445.121.1.15

22. Bigalke J.A., Greenlund I.M., Nicevski J.R., Tikkanen A.L., Carter J.R. Sympathetic neural reactivity to the Trier social stress test. J Physiol. 2022;600(16):3705-3724. doi: 10.1113/JP283358.

23. Kim A.Y., Jang E.H., Choi K.W., Jeon H.J., Byun S., Sim J.Y., Choi J.H., Yu H.Y. Skin conductance responses in Major Depressive Disorder (MDD) under mental arithmetic stress. PLoS One. 2019;14(4):e0213140. doi: 10.1371/journal.pone.0213140.

24. Thurner C., Horing B., Zipfel S., Stengel A., Mazurak N. Autonomic changes as reaction to experimental social stress in an inpatient psychosomatic cohort. Front Psychiatry. 2022;13:817778. doi: 10.3389/fpsyt.2022.817778

25. Kriklenko E.A., Kovaleva A.V., Likhomanova E.N. An Individualized Approach to Skin Conductance Assessment during Execution of Tasks of Different Complexities. Bull Exp Biol Med. 2024;176(3):310-314. doi: 10.1007/s10517-024-06014-1

26. Kroll S.L., Mayo L.M., Asratian A., Yngve A., Perini I., Heilig M. Negative self-evaluation induced by acute stress indexed using facial EMG. Psychoneuroendocrinology. 2021;133:105402. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105402.

27. Liang W.M., Xiao J., Ren F.F., Chen Z.S., Li C.R., Bai Z.M., Rukšenas O. Acute effect of breathing exercises on muscle tension and executive function under psychological stress. Front Psychol. 2023;14:1155134. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1155134.

28. Sadora J., Vilsmark E., Bashara A., Burton D., Paschali M., Pester B., Curiel M., Edwards R., Lazaridou A. Electromyography-biofeedback for chronic low back pain: A qualitative cohort study. Complement Ther Med. 2023;73:102922. doi: 10.1016/j.ctim.2023.102922

Для цитирования: *Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Прокашко И.Ю. Психофизиологическая стресс-реактивность организма в ответ на тест с когнитивной нагрузкой у молодых здоровых лиц: гендерные различия. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 116-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-116-125*

To cite: *Zagorskaya N.N., Shcheglova A.V., Sumin A.N., Prokashko I.Y. Psychophysiological stress reactivity of the body in response to a cognitive load test in young healthy individuals: gender differences. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 116-125. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-116-125*

УДК 614.2
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-126-137

ПОВЫШЕНИЕ ДОСТУПНОСТИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЛЯ ЖИТЕЛЕЙ МАЛЫХ ГОРОДОВ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПОСРЕДСТВОМ РАЗВИТИЯ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Г.В. Артамонова, И.А. Друшляк, А.Н. Попсуйко, И.В. Самусь, С.А. Макаров, О.Л. 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

• Показано положительное влияние мероприятий по развитию кадрового потенциала в первичном звене на доступность высокотехнологичной медицинской помощи для пациентов с болезнями системы кровообращения, проживающих на малых территорий. Проведен анализ результативности образовательных и организационных мероприятий, проведенных для медицинского персонала. Определены дальнейшие направления повышения уровня знаний медицинских работников первичного звена здравоохранения на муниципальном уровне.

Цель	Оценить результативность мероприятий по развитию кадрового потенциала в первичном звене здравоохранения, направленных на повышение качества отбора и обеспеченности ВМП пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК).
Материалы и методы	Исследование выполнено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». База исследования – ГБУЗ «Гурьевская районная больница». Предмет исследования – уровень подготовки медицинских работников первичного звена в вопросах диагностики, лечения и маршрутизации пациентов при БСК. Основные методы настоящего исследования: аналитический, статистический, социологический. Объект исследования – врачи и фельдшеры медицинской организации. Период исследования: 01.07.2023–29.12.2023.
Результаты	Повышение уровня знаний в первичном звене здравоохранения по актуальным вопросам выявления и отбора пациентов на хирургическое лечение сердечно-сосудистых заболеваний, а также проведение организационных мероприятий, направленных на развитие условий труда, влияют на доступность специализированной, в т. ч. высокотехнологичной медицинской помощи. В 2023 г. по сравнению с 2022 г. отмечено увеличение числа телемедицинских консультаций в целях отбора пациентов на ВМП на 37% (p = 0,001), количества диагностических коронарографий на 65% (p = 0,001), плановых вмешательств в рамках ВМП на 69% (p = 0,001).
Заключение	Анализ показателей результативности в изучаемом периоде свидетельствует о влиянии образовательных и организационных мероприятий, в том числе телемедицинских консультаций, на повышение уровня знаний медицинских работников, что является важным условием развития кадрового потенциала и способствует повышению доступности ВМП при БСК населению малых территорий. Представленный опыт может быть тиражирован на любую медицинскую организацию.

Ключевые слова	Кадровый потенциал • Образовательные семинары • Первичное звено здравоохранения • Доступность медицинской помощи • Показатели результативности

Поступила в редакцию: *18.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *10.09.2024;* ***принята к печати:*** *14.10.2024*

Для корреспонденции: *Артем Николаевич Попсуйко, popsan@kemcardio.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Artem N. Popsuiko, popsan@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

IMPROVING ACCESS TO HIGH-TECH MEDICAL CARE FOR RESIDENTS OF SMALL TOWNS IN THE KEMEROVO REGION THROUGH THE DEVELOPMENT OF THE HUMAN RESOURCE POTENTIAL OF MEDICAL INSTITUTIONS

G.V. Artamonova, I.A. Drushlyak, A.N. Popsuiko, I.V. Samus, S.A. Makarov, O.L. Barbarash

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

Highlights

• The article shows the positive impact of measures aimed at the improvement of human resources in primary care on the availability of high-tech medical care for patients with circulatory diseases for the population of small territories, and analyzes the effectiveness of the conducted educational and organizational activities for medical personnel. The findings allowed us to identify targets for improvement of knowledge among primary health care workers, which is a basic value in the development of staff potential of employees at the municipal level.

Aim	To assess the effectiveness of measures of improving human resources in primary health care, aimed at enhancement of the quality of selection and availability of HTMC for patients with diseases of the circulatory system.
Methods	The study was carried by employees of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases" (hereinafter referred to as the Research Institute of Cardiovascular Diseases) at the State Budgetary Healthcare Institution "Guryevsk District Hospital". The subject of the study is the level of training of primary care medical workers in terms of diagnostics, treatment and routing of patients with diseases of the circulatory system. The methods used in the present study included analytical, statistical, sociological. The object of the study – physicians and paramedics of medical organization. Time period of the study: 01.07.2023–29.12.2023.
Results	Increase in the level of knowledge among primary health care workers on topical issues of identification and selection of patients for open surgery for cardiovascular diseases, as well as the implementation of organizational measures aimed at the improvement of working conditions, affect the availability of specialized care, including HTMC. In 2023 compared to 2022, there was a 37% (p = 0,001) increase (p = 0,001) in the number of telemedicine consultations made to select patients for HTMC, a 65% (p = 0.001) increase (p = 0,001) in the number of diagnostic CAGs, and a 69% (p = 0,001) increase (p = 0,001) in the number of planned HTMC technologies performed.
Conclusion	The analysis of performance indicators in the study period indicates the impact of educational and organizational activities, including telemedicine consultations, on improving the level of knowledge among medical workers, which is an important condition for the improvement of human resource potential and contributes to improving the accessibility of HTMC in diseases of the circulatory system to the population of small territories. The presented experience can be replicated for at any medical organization.

Keywords	Human resource capacity • Educational seminars • Primary health care • Accessibility of medical care • Performance indicators

Received: *18.08.2024;* ***received in revised form:*** *10.09.2024;* ***accepted:*** *14.10.2024*

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ТМК – телемедицинские консультации
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Первичное звено здравоохранения – основа оказания медицинской помощи. Именно в первичном звене здравоохранения происходит первый кон-

такт с пациентом и около 80% граждан получают лечение в амбулаторных условиях [1]. От уровня развития кадрового потенциала отрасли зависят доступность и качество оказываемой населению медицинской помощи. Наиболее острой проблемой в последние годы является дефицит медицинского персонала, прежде всего в амбулаторно-поликлинической службе, особенно выраженный в малых городах и сельской местности [2]. Принято считать, что катализатором повышения эффективности медицинских услуг является тщательно продуманная работы с кадровым потенциалом организации [3].

Дефицит участковых врачей-терапевтов, высокий коэффициент совместительства, недостаточная компетентность по вопросам организации специализированной медицинской помощи пациентам формируют риски ее преемственности, этапности оказания и неудовлетворении потребности населения в специализированной помощи [3, 4].

Одним из организационных решений нивелирования кадрового дефицита на уровне первичной медико-санитарной помощи является передача фельдшеру функций лечащего врача. Такая возможность закреплена в ст. 70 Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 и реализуется в медицинских организациях субъектов РФ [5]. Предпринятый шаг, по мнению ряда экспертов, отражает одно из направлений развития кадрового потенциала в виде перераспределения функций между различными профессиональными группами персонала. [4].

В Кемеровской области укомплектованность врачами-терапевтами участковыми за 2022 г. составила 69,3%, врачами общей врачебной практики – 66,4%, дефицит врачей-кардиологов в амбулаторно-поликлинической службе составил 77,2%, при этом укомплектованность должностей врачей-терапевтов фельдшерами составила 30,6%, должностей врачей общей врачебной практики – 20% (по данным формы федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации»).

Одной из задач первичного звена здравоохранения является своевременный отбор на плановые виды высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП). От уровня информированности лечащего врача о нормативных и правовых актах, регламентирующих оказание ВМП, зависит доступность данного вида медицинский помощи для пациентов [6].

Повышение осведомленности медицинских работников первичного звена в вопросах диагностики, лечения и маршрутизации пациентов на ВМП уменьшает количество ошибок в практической деятельности. В целях подготовки универсальных специалистов содержание образовательных программ должно отвечать актуальным потребностям здравоохранения региона с акцентом на снижение наиболее частых причин заболеваемости и смертности населения [7].

В Кемеровской области – Кузбассе в структуре причин общей смертности первое место занимают болезни системы кровообращения (БСК). Для решения стратегических задач здравоохранения региона создана система оказания медицинской помощи при БСК, в которой существенную роль занимают образовательные технологии, ориентированные на тактику диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов на уровне первичного звена здравоохранения [8].

Для повышения эффективности кардиохирургического лечения необходимо непрерывное развитие кадрового потенциала – как профильных специалистов, вовлеченных в процесс оказания ВМП (сердечно-сосудистых хирургов, кардиологов, функциональных диагностов и пр.), так и специалистов первичного звена, направленное на освоение методов диагностики и способов организации отбора пациентов, которое может быть реализовано через взаимодействие с федеральными центрами и специализированными медицинскими организациями. Фокус внимания авторов настоящего исследования направлен на последнюю категорию персонала.

С целью поддержания актуального уровня знаний применяются различные программы дополнительного профессионального образования, а также краткосрочные курсы повышения квалификации. Организационно-методическая поддержка осуществляется посредством телемедицинских консультаций (ТМК), выездных мероприятий, издания и внедрения в клиническую практику методических материалов и алгоритмов взаимодействия всех заинтересованных сторон.

В связи с этим был разработан организационный проект, направленный на повышение обеспеченности населения специализированной медицинской помощью по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в одном из муниципальных округов региона с опорой на образовательные и организационно-методические мероприятия, способствующие развитию кадрового потенциала сотрудников ГБУЗ «Гурьевская городская районная больница».

Цель настоящего исследования – оценить результативность мероприятий, направленных на развитие кадрового потенциала в первичном звене здравоохранения, с целью повышения качества отбора пациентов с болезнями системы кровообращения для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Материалы и методы

Исследование выполнено в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) в течение 6 мес. – с 01.07.2023 по 29.12.2023. Базой исследования стало ГБУЗ «Городская районная больница», объектом исследования выступили врачи и фельдшеры медицинских организаций. Основные методы настоящего исследования: аналитический, статистический, социологический. Общее количество респондентов – 18 (сплошная выборка), из них 8 участковых врачей и 10 фельдшеров.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнено с помощью теста МакНемара. Критическим уровнем статистической значимости принимался $p \leq 0,05$.

Для анализа кадрового потенциала был выбран прямой субъективный метод оценки уровня знаний медицинского персонала на основе разработанной авторами анкеты и тестовых заданий, валидация которых обусловлена существующими клиническими рекомендациями и законодательством.

На момент проведения исследования всем фельдшерам делегированы полномочия лечащих врачей, в связи с чем различия между профессиональными группами не проводились, что признается авторами настоящего исследования в качестве ограничения. В рамках настоящего исследования особое внимание было уделено такой трудовой функции, как обследование пациента с целью установления диагноза, предусмотренной профессиональным стандартом «Врач-лечебник (врач – терапевт участковый)»: направления больного на лабораторное, инструментальное обследование или на консультацию к врачам-специалистам при наличии медицинских показаний в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями (протоколами лечения)[1].

Образовательный блок проекта из краткосрочных образовательных мероприятий в объеме до 4 ч каждое по актуальным вопросам выявления и отбора пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Всего за четыре месяца проведено 4 образовательных семинара, посвященных хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), порокам сердца и показаниям к коронарографии.

Анализ динамики уровня знаний медицинского персонала осуществлен до и после внедрения образовательных мероприятий. Выдача и сбор анкет происходили при личном контакте, непосредственно перед началом образовательного мероприятия. Опросник содержал 26 вопросов: 2 вопроса по клинической диагностике и лечению артериальной гипертензии, 11 вопросов по ИБС, 2 вопроса ХСН, 5 вопросов по нарушениям ритма сердца и 6 вопросов по организации МП при БСК.

Критерием эффективности проведенных мероприятий стало количество правильных ответов, данных респондентами до и после (через 6 мес. после реализации проекта) образовательных мероприятий.

При разработке опросника использованы актуальные версии клинических рекомендаций по БСК[2], а также связанные нормативные документы федерального и регионального уровня: приказ Министерства здравоохранения РФ № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» от 15.11.2012 (в редакции от 21.02.2020); приказ министерства здравоохранения Кузбасса № 1692 «Об организации проведения плановых коронарографических исследований в медицинских организациях Кемеровской области – Кузбасса» от 09.11.22; приказ министерства здравоохранения Кузбасса № 3396 «Об организации центров высокого сердечно-сосудистого риска на территории Кемеровской области – Кузбасса» от 02.11.21; приказ министерства здравоохранения Кузбасса № 294 «Об утверждении маршрутизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе» от 28.02.23 и др. Анкета включала области знаний о БСК, а также о маршрутизации пациентов для выполнения ВМП.

Обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS v.27.0, MS Excel 2021.

Результаты

Не углубляясь в дискуссию о сложности и многогранности понятия кадрового потенциала, в рамках настоящего исследования под данной категорией будем понимать совокупность способностей и характеристик работников организации как главного ресурса, которая связана с успешным исполнением порученных ему функций и эффективным достижением целей развития организации в перспективе [9]. На этом основании реализованный проект содержал как образовательные, так и организационные мероприятия, направленные на повышение эффективности исполнения функций медицинского персонала первичного звена по отбору на ВМП (табл. 1).

Организационно-методическая поддержка была реализована через обеспечение каждого медицинского работника алгоритмами для отбора пациентов на специализированную, в т. ч. ВМП (рис. 1), проведение ТМК и выездных организационно-методических семинаров.

[1] Профессиональный стандарт «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)». Режим доступа: https://docs.cntd.ru/document/420395834 (дата обращения 27.01.2024).

2 Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/rubricator (дата обращения 27.01.2024).

При проведении образовательных семинаров авторы применяли модель обучения Дэвида Колба, которая предполагает развитие сотрудников через трансформацию личного и профессионального опыта [10]. Для этого в начале обучения медицинским работникам было предложено заранее подготовить примеры из практики, связанные с наблюдением за пациентами с хроническими формами БСК. После обсуждения конкретных клинических случаев с лектором слушателям были даны рекомендации по методам обследования, формулировке диагноза и коррекции лечения. Далее выполнен цикл обучающих семинаров, адаптированных специально под потребности врачей/фельдшеров первичного звена здравоохранения. С учетом ранее указанной особенности профессионального состава сотрудников образовательные семинары носили общий характер и относились в равной степени как к врачам, так и к фельдшерам.

Обучение завершилось итоговым тестированием с набором вопросов, аналогичных предварительному опросу, а также разбором случаев из реальной клинической практики.

Для достижения цели настоящего исследования авторами были определены критерии результативности образовательных и организационно-методических мероприятий. При формулировке данных показателей авторы исходили, с одной стороны, из их роли в формировании потока пациентов на ВМП, с другой – из необходимости решения задачи развития кадрового потенциала через повышение уровня знаний сотрудников медицинской организации (табл. 2). При помощи предложенных инди-



Рисунок 1. Пример алгоритма отбора пациентов на ВМП, разработанный в рамках проекта
Figure 1. Example of an algorithm for selection of patients for HTMC developed within the project

Таблица 1. Мероприятия проекта (фрагмент)
Table 1. Project activities (Fragment)

№ п/п	Наименование мероприятия / Title of the event	Срок реализации / Term of realisation		Ответственный / Responsible person
		Начало / Commencement	Окончание / Ending	
1	**Образовательные мероприятия / Educational activities**			
1.1	Организовать обучающие семинары для медицинского персонала (далее специалисты первичного звена). Провести анкетирование слушателей, с целью оценки знаний до и после обучения / To organize training seminars for medical personnel (hereinafter referred to as primary care specialists). To conduct a survey of trainees in order to assess the knowledge “Before” and “After” training	01.07.23	31.08.23	Ф.И.О.
1.2	Отработать набор навыков и организационных приемов по отбору пациентов на хирургические методы лечения / To develop a set of skills and organizational techniques for selecting patients for surgical treatments	01.07.23	30.09.23	Ф.И.О.
2.	**Организационно-методические мероприятия / Organizational and methodological activities**			
2.1	Обеспечить специалистов первичного звена информационными материалами о правилах направления на ВМП / To provide primary care specialists with information materials on the rules of referral to HTMC	01.07.23	31.08.23	
2.2	Организовать выездные консультации кардиологов ГБУЗ «ККВД» и НИИ КПССЗ / To organize visiting consultations of cardiologists of SBHI «KKKD named after Academician L.S. Barbarash» and Research Institute of Cardiovascular Diseases	01.07.23	31.08.23	
2.3	Организовать ТМК с целью сопровождения процесса отбора на ВМП / To organize telemedicine consultations to support the selection process for HTMC	01.07.23	31.08.23	

Примечание: *ВМП – высокотехнологичная медицинская помощь; ТМК – телемедицинские консультации.*
Note: *HTM – high-tech medical care.*

каторов оценивались организационные и образовательные мероприятия до и после начала проекта, когда полученные значения измерялись суммированием ежемесячно получаемых результатов в течение всего периода реализации проекта. Остановимся на характеристике каждого из показателей, отраженных в табл. 2.

При оценке уровня знаний, связанных с артериальной гипертензией, выявлено, что только 39% респондентов при первичном анкетировании правильно указали категории граждан, которым проводится скрининг гипертензии, и только 50% отметили, что всем пациентам с данной патологией показано выполнение электрокардиограммы. После проведенного обучения количество правильных ответов составило 56% (p = 0,006) и 94% (p = 0,034) соответственно, что оказалось статистически значимо.

В группе вопросов, связанных с ИБС, наибольшее количество неправильных ответов отмечено для оценки предтестовой вероятности ИБС. В целом только 51% респондентов первично ответили правильно на заданные вопросы. Результаты повторного анкетирования улучшились незначительно – 57% (p = 0,609) правильных ответов, что, по мнению авторов настоящего исследования, может быть одним из факторов, влияющих на правильную маршрутизацию пациентов, и требует принятия дополнительных организационных решений.

Медицинских работников просили отметить критерии постановки диагноза ХСН. На первом этапе правильно ответили 31,2% анкетируемых, после обучения количество правильных ответов достигло 46,8% (p = 0,212).

Вопросы, связанные с нарушениями ритма сердца, вызвали затруднения у анкетируемых как при первичном, так и повторном опросе. Первично правильно ответили на вопросы 44% медицинских работников, при итоговом анкетировании результаты практически не изменились – 48% (p = 0,636).

Вопросы, связанные с маршрутизацией пациентов, предусматривали владение респондентами знаний приказов министерства здравоохранения Кузбасса о создании центров высокого риска, о медицинских организациях, осуществляющих проведение коронарографии для жителей городского муниципального округа, об оформлении документов на исследование. До проведения обучения правильно ответили на вопросы анкеты 54% медицинских работников, после обучения уровень положительных ответов показал статистически значимый рост до 75% (p = 0,002) (рис. 2).

До проведения обучения наименьшее количество правильных ответов, 3 из 26 возможных (12%), зарегистрировано у одного медицинского работника (5,5% всех респондентов). После обучающих семинаров наименьшее количество правильных от-

Таблица 2. Критерии результативности проектных мероприятий
Table 2. Project success criteria

№ п/п	Показатель результативности / Performance indicator	Единицы измерения / Units of measurement	До образовательных мероприятий / “Before” the educational activities	После образовательных мероприятий / “After” educational activities	p
Образовательные мероприятия / Educational activities					
1	Доля правильных ответов по темам / Percentage of correct answers by topic:				
1.1	Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	%	45	75	0,046
1.2	ИБС / CHD	%	51	57	0,609
1.3	ХСН / CHF	%	31,2	46,8	0,212
1.4	Нарушения ритма сердца / Heart rhythm disorders	%	44	48	0,636
1.5	Маршрутизация пациентов / Patient routing	%	54	75	0,002
Организационно-методические мероприятия / Organizational activities					
2.1	Количество проведенных телемедицинских консультаций (врач/фельдшер – врач) / Number of telemedicine consultations (physician/ paramedic – physician)	Ед. / Unit	71	193	0,001
2.2	Число диагностических КАГ / Number of diagnostic CAGs	Ед. / Unit	85	130	0,001
2.3	Число плановых вмешательств в рамках ВМП по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» / Number of planned interventions in cardiovascular surgery	Ед. / Unit	42	61	0,001

Примечание: *ВМП – высокотехнологическая медицинская помощь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КАГ – коронарная ангиография; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.*
Note: *CAG – coronary angiography; CHD – coronary heart disease; CHF – chronic heart failure.*

ветов, 9 из 26 возможных (35%), отмечено у одного медицинского работника (6% всех респондентов).

Наибольшее количество правильных ответов после обучения, 19 из 26 возможных (73%), определено у одного медицинского работника (6% всех респондентов). Аналогичный максимальный результат отмечен до обучения.

При первичном анкетировании количество правильных ответов варьировало:

• от 7 до 10 (от 20 до 40%) у 3 анкетируемых (17% всех респондентов);

• от 11 до 15 (от 40 до 60%) у 11 анкетируемых (61% всех респондентов);

• от 16 до 18 (от 60 до 70%) у 2 анкетируемых (11% всех респондентов).

При повторном анкетировании количество правильных ответов составило:

• от 11 до 15 (от 40 до 60%) у 5 анкетируемых (31% всех респондентов);

• от 16 до 18 (от 60 до 70%) у 9 анкетируемых (56% всех респондентов)

Количество медицинских работников с наименьшей и наибольшей долей правильных ответов не изменилось до и после обучения – один респондент. При этом почти в пять раз увеличилось количество правильных ответов в диапазоне 60–70% в сравнении с началом проекта (рис. 3).

Результаты первого и повторного тестирования медицинских работников первичного звена по всем разделам анкеты представлены в виде красной (до 40% правильных ответов), желтой (40–60% правильных ответов) и зеленой (более 60% правильных ответов) зон (рис. 4).

После проведения обучающих семинаров, адаптированных для врачей/фельдшеров первичного звена, отмечена заметная тенденция улучшения знаний персонала.

В зависимости от количества правильных ответов уровень знания слушателей был разделен на высокий (более 60% правильных ответов), средний (40–60% правильных ответов) и низкий (менее 40% правильных ответов). Так, высокий уровень знаний по всем разделам продемонстрировали 63% опрошенных, а при первичном тестировании только 17% (p = 0,003). Низкий уровень знаний (менее 40% правильных ответов), отмеченный у 22% опрошенных при первичном анкетировании, изменился до 16% по итогам повторного тестирования (p = 0,580).

В рамках данного исследования оценивалась закономерность ответов на каждый поставленный вопрос (табл. 3).

Статистически значимыми оказались изменения в ответах под номерами 2, 5, 6, 17. Во втором вопросе анкеты медицинским работникам следовало выбрать метод обследования, показанный всем пациентам с артериальной гипертензией: электрокардиограмма, суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография или магнитно-резонансная томография головного мозга. Отмечено значимое увеличение правильных ответов на данный вопрос после обучения (до обучения 56,2%, после обучения 93,8%; p = 0,034).

В пятом вопросе приведены диагностические исследования, рекомендуемые пациентам с низкой предтестовой вероятностью ИБС, позволяющие убедительно отвергнуть диагноз ИБС. Респондентам требовалось выбрать один из вариантов. До обучения правильно ответили 25% лиц, после обучения – 65,2 (p = 0,034).

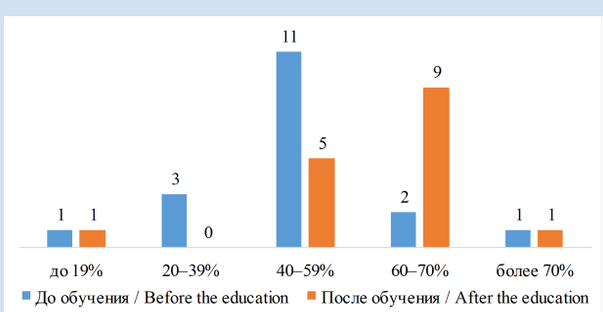


Рисунок 3. Количество респондентов, правильно ответивших в указанном диапазоне, до и после обучения (чел.)
Figure 3. Number of respondents who gave correct answers in the specified range before and after training (people)

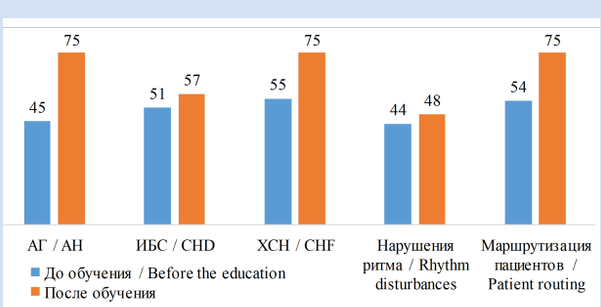


Рисунок 2. Динамика правильных ответов при анкетировании медицинских работников по теме БСК до и после обучающих мероприятий (%)
Figure 2. Dynamics of correct answers in the questionnaire survey of healthcare workers on the topic of diseases of the circulatory system before and after training activities (%)

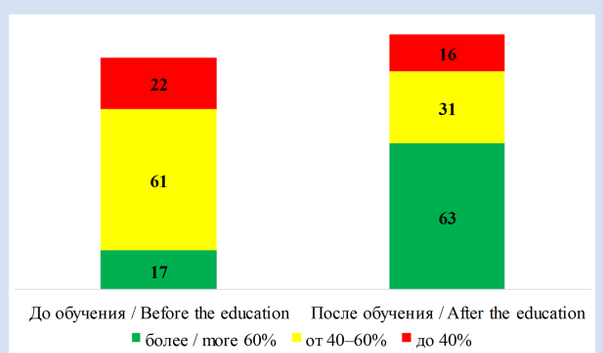


Рисунок 4. Результаты первичного и повторного тестирования по всем разделам анкеты, %
Figure 4. Results of primary and repeated testing for all sections of the questionnaire, %

Шестой вопрос предполагал выбор диагностических исследований пациентам с низкой предтестовой вероятностью ИБС и факторами высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. До обучения выбрали верный из представленных вариантов 56,2% анкетируемых, после обучения – 93,8% (p = 0,034).

Семнадцатый вопрос был связан со знаниями приказов, регламентирующих маршрутизацию пациентов. Медицинским работникам первичного звена предлагалось выбрать из перечня предложенных медицинскую организацию для направления пациентов на коронарографию. До обучения выбрали правильный ответ 50% анкетируемых, после обучения – 100% (p = 0,05).

По 9 вопросам не продемонстрирован положительный прирост правильных ответов, из них 3 вопроса (№ 7, 15, 24) характеризовались отсутствием изменений (p = 1,000). Высокий уровень знаний противопоказаний к проведению плановой диагностической коронарографии (вопрос № 24) на протяжении всего периода проекта продемонстрировали 87,5% респондентов. Одновременно при ответе на вопросы 7 и 15, позволяющих оценить уровень знаний по отдельным вопросам диагностики ИБС, доля положительных ответов не превысила 37,5 и 18,8% соответственно. Вопросы № 4 (68,8 против 62,5%), 10 (43,8 против 31,2%), 13 (50 против 43,8%) и 16 (75 против 68,8%) ассоциированы с незначительным снижением уровня знаний и требуют, на наш взгляд, дополнительных образовательных мероприятий по оценке предтестовой вероятности ИБС, показаний к хирургическому лечению нарушений ритма сердца, а также к проведению коронарографии. Особое внимание в развитии образовательной и организационно-методической деятельности необходимо уделить немодифицируемым факторам риска атеросклеротических заболеваний и предтестовой вероятности ИБС в силу значимого снижения уровня знаний по этим темам (вопросы № 20 и 26).

Таблица 3. Распределение правильных ответов на вопросы анкеты
Table 3. Distribution of correct answers to the questionnaire questions

Номер вопроса / Number of the question	Правильные ответы на вопросы / Correct answers to the questions				p
	До обучения / Before the education		После обучения / After the education		
	Абс. / Abs.	%	Абс. / Abs.	%	
1	7	43,8	9	56,2	0,564
2	**9**	**56,2**	**15**	**93,8**	**0,034**
3	12	75	13	81,2	0,655
4	11	68,8	10	62,5	0,705
5	**4**	**25,0**	**10**	**62,5**	**0,034**
6	**9**	**56,2**	**15**	**93,8**	**0,034**
7	6	37,5	6	37,5	1,000
8	9	56,2	12	75,0	0,317
9	5	31,2	9	56,2	0,206
10	7	43,8	5	31,2	0,480
11	5	31,2	6	37,5	0,705
12	15	93,8	10	62,5	0,059
13	8	50,0	7	43,8	0,705
14	2	12,5	6	37,5	0,102
15	3	18,8	3	18,8	1,000
16	12	75,0	11	68,8	0,705
17	**8**	**50,0**	**16**	**100,0**	**0,005**
18	11	68,8	15	93,8	0,102
19	7	43,8	8	50,0	0,739
20	13	81,2	10	62,5	0,317
21	6	37,5	12	75,0	0,058
22	10	62,5	11	68,8	0,655
23	9	56,2	11	68,8	0,480
24	14	87,5	14	87,5	1,000
25	1	6,2	3	18,8	0,317
26	4	25,0	2	12,5	0,157

В части доступности медицинской помощи отмечено увеличение на 37% количества проведенных ТМК специалистами ККККД и НИИ КПССЗ в целях отбора пациентов на ВМП (до начала проекта в первом полугодии 2023 г. – 71 консультация, после внедрения проекта – 193; p = 0,001). Число диагностических коронарографий для жителей городского муниципального округа увеличилось на 65% (с 85 случаев в 2022 г. до 130 в 2023 г.). Количество плановых направлений на ВМП по «профилю сердечно-сосудистая хирургия» выросло на 69% (с 42 в 2022 г. до 61 в 2023 г.). (p = 0,001).

Данные первичного опроса показали недостаточную компетентность медицинских работников первичного звена в вопросах диагностики БСК, маршрутизации пациентов с амбулаторного этапа до ВМП, что потребовало проведения серии образовательных семинаров для медицинских работников амбулаторных учреждений. Результаты вторичной оценки знаний свидетельствовали о целесообразности углубленной подготовки медицинских работников в части освоения современных методов диагностики БСК.

Эффективность организационно-методических мероприятий отразилась на организационных и клинических результатах, проявившихся в увеличении числа диагностических коронарографий и плановых случаев выполнения ВМП. Таким образом, мероприятия, проведенные в рамках проекта, содержали как образовательные, так и организационные аспекты развития кадрового потенциала медицинского персонала.

Обсуждение

Результаты представленного исследования согласуются с мнением ряда экспертов в части многофакторного и комплексного подходов к повышению доступности и качества медицинской помощи. Так, М.М. Сачек и соавт. указывают на существенно изменившиеся условия в здравоохранении: резкое увеличение объема медицинской информации и скорости ее обновления (1 раз в 3–5 лет), появление множества высокоактивных лекарственных средств и высокотехнологичных методов диагностики и лечения, увеличение доли хронических неинфекционных заболеваний в структуре заболеваемости и смертности населения (до 80%), повышение информированности и запросов самих пациентов, что требует от врачей непрерывного обновления и улучшения знаний и практических навыков [11].

А.Д. Пономарев и соавт. в исследовании, проведенном в амбулаторных медицинских организациях Саратовской области и посвященном оценке мнения профессионального сообщества региона о делегировании части полномочий по оказанию медицинской помощи больным (на примере пациентов с сахарным диабетом) на амбулаторном этапе в районных медицинских организациях с уровня врачей-эндокринологов на уровень участковых терапевтов и врачей общей практики, выявили, что одним из препятствий является отсутствие у врачей общей практики и участковых врачей достаточного уровня подготовки для оказания медицинской помощи при сахарном диабете [12].

В исследовании Т.А. Сибуриной и соавт. продемонстрирован и оценен опыт внедрения в негосударственных амбулаторно-поликлинических организациях Москвы внутриорганизационного обучения медицинского персонала без отрыва от производства. Сначала на основе экспертной оценки определен перечень наиболее проблемных областей знаний, требующих первоочередной коррекции. Для преподавателей образовательных организаций проведены лекции, подготовлены обучающие материалы и тестовые задания. Анализ парных результатов тестовых заданий (входной и выходной тестовый контроль) свидетельствовал об эффективности проведенного обучения. Авторы убеждены в положительном влиянии внутриорганизационного обучения на уровень профессиональных знаний, удовлетворенность медицинского персонала, экономию рабочего времени и качество медицинской помощи [13]. В анализируемой работе показан положительный результат образовательных мероприятий, что сопоставимо с результатами, полученными нами на базе Гурьевского муниципального округа.

Актуальность образовательных проектов подтверждена в исследовании Е.В. Болотовой, в котором прослеживается зависимость между уровнем знаний врачей первичного звена и адекватностью первичного отбора пациентов на ВМП [14].

Для улучшения знаний врачей первичного звена в современной медицине целесообразно применение различных форм – как традиционных образовательных (тематические конференции, семинары, чтение лекций), так и обучающей системы, основанной на цифровых данных и инновационных технологиях в здравоохранении [15].

Отсутствие в ходе реализованного проекта значимого прироста знаний в области клинической диагностике и лечения ИБС (51 против 57%, $p = 0{,}609$), ХСН (31,2 против 46,8%, $p = 0{,}212$) и нарушений ритма сердца (44 против 48%, $p = 0{,}636$) при одновременном увеличении числа диагностических коронарографий в год может быть обусловлено существенной ролью ТМК, объем которых увеличился кратно (с 17 до 193, $p = 0{,}001$). Данное утверждение согласуется с мнением ряда экспертов о том, что ТМК способствуют повышению профессионального уровня медицинских работников и, как следствие, улучшают качество оказания медицинской помощи [16].

Заключение

В рамках настоящего исследования показан положительный опыт разработки и внедрения в первичное звено здравоохранения адаптивных адресных краткосрочных образовательных и организационных мероприятий, направленных на развитие кадрового потенциала персонала по специфическим вопросам диагностики и отбора пациентов на ВМП при БСК. Определены дальнейшие направления повышения уровня знаний медицинских работников первичного звена здравоохранения на муниципальном уровне.

Конфликт интересов

Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». И.А. Друшляк заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Попсуйко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.В. Самусь заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Макаров входит в состав редакционной коллегии журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.Л. Барбараш является главным редактором журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН 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

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

Друшляк Ирина Александровна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0009-4023-5422

Попсуйко Артем Николаевич, кандидат философских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий, специалист отдела качества федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Самусь Ирина Валерьевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3293-5746

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

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

Author Information Form

Artamonova Galina V., MD, PhD, Professor, Deputy Director for Research Affairs, 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

Drushlyak Irina A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0009-4023-5422

Popsuiko Artem N., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Specialist at the Quality Department, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5162-0029

Samus Irina V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Management Technology Modeling, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3293-5746

Makarov Sergey A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Management Technology Modeling at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

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

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Зимина Е.И., Кайгородова Т.В. Информационные потребности врачей первичного звена. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения.. 2010; (13): 1.

2. Дощанникова О.А., Поздеева Т.В., Филлипов Ю.Н., Хлапов А.Л., Дощанников Д.А. Социальный портрет современного сельского врача – реалии и перспективы. Социальные аспекты здоровья населения. 2020; 66 (1):7. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-1-7

3. Меньшикова Л.И., Сон И.М., Крякова М.Ю., Каракулина Е.В., Введенский Г.Г., Купеева И.А., Щеголев П.Е. Проблемы организации первичной медико-санитарной помощи в условиях кадрового дисбаланса врачей - терапевтов участковых и пути их решения (обзор литературы). Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023; 2: 771-803. doi 10.24412/2312-2935-2023-2-771-803

4. Сыроед Н.С., Бунькина Н.Е. Социологические исследования основных проблемных аспектов оказания высокотехнологичной медицинской помощи в российских регионах. Теория и практика общественного развития. 2017;2: 16-19.

5. Сон И.М., Сененко А.Ш., Меньшикова Л.И., Купеева И.А. Обзор региональных практик по расширению функций среднего медицинского персонала. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. 2021; 67(4):11. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-11

6. Набережная И.Б., Перхов В.И. Оценка информированности врачей поликлиник по вопросам оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Вестник Ивановской медицинской академии. 2021; 26(1):13-16. doi: 10.52246/1606-8147_2021_26_1_13

7. Свистунов А.А., Улумбекова Г.Э., З.З. Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование для улучшения качества медицинской помощи. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2014; 15(1):21-32.

8. Артамонова Г.В., Крючков Д.В., Данильченко Я.В., Макаров С.А., Кущ О.В., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Опыт развития партнерства учреждений науки и практики здравоохранения в решении проблем болезней системы кровообращения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020; №28(1):12-17. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-1-12-17

9. Ибрагимов У. Ф., Юмадилов Р. Р. Кадровый потенциал организации. Аллея науки. 2018; 3 (5):322-324.

10. Отегова А.Е. Технология обучения на основе опыта. Вопросы педагогики. 2023; 10-1: 60-67.

11. Сачек М.М., Малахова И.В., Хейфец Н.Е., Хейфец Е.Н., Куницкий Д.Ф. Непрерывное профессиональное развитие врачей: зарубежный опыт организации и оценки качества процесса. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2015; 4 (85): 41-65.

12. Пономарев А.Д., Мириева И.Д., Сазанова Г.Ю., Еругина М.В., Долгова Е.М., Шульпина М.Ю. Некоторые аспекты преодоления кадрового кризиса в первичном звене здравоохранения» Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2023;2: 894-908. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-894-908

13. Сибурина Т.А., Волнухин А.В., Резе А.Г. Внутриорганизационное обучение в амбулаторно-поликлинических организациях. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2019; 27 (2) :182-186. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-182-186

14. Болотова Е.В. Уровень знаний врачей первичного звена по разделу показаний к кардиохирургическим вмешательствам. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 2: 43-46.

15. Li X., Krumholz H.M., Yip W., Cheng K.K., De Maeseneer J., Meng Q., Mossialos E., Li C., Lu J., Su M. et al. Quality of primary health care in China: challenges and recommendations. Lancet. 2020; 6;395(10239):1802-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30122-7.

16. Лукина К.А., Зайцев Д.А., Данилина А.М. Телемедицина: опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Гематология и трансфузиология. 2020; 65 (S1): 85

REFERENCES

1. Zimina E.I., Kaigorodova T.V. Information needs of primary care physicians. Informational and analytical bulletin. Social aspects of population health. 2010; (13): 1. (In Russian)

2. Doshchannikova O.A., Pozdeeva T.V., Phillipov Y.N., Khlapov A.L., Doshchannikov D.A. Social portrait of a modern rural doctor - realities and prospects. Social Aspects of Population Health. 2020; 66 (1):7. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-1-7 (In Russian)

3. Menshikova L.I., Son I.M., Kryakova M.Y., Karakulina E.V., Vvedensky G.G., Kupeeva I.A., Shchegolev P.E. Problems of the organisation of primary medical and sanitary care in conditions of personnel imbalance of doctors - district therapists and ways of their solution (literature review). Modern problems of public health and medical statistics. 2023; 2: 771-803. doi 10.24412/2312-2935-2023-2-771-803 (In Russian)

4. Syroed N.S., Bunkina N.E. Sociological studies of the main problematic aspects of high-tech medical care in Russian regions. Teoriya i praktika obshchestvennogo razvitiya [Theory and practice of social development. 2017;2: 16-19. (In Russian)

5. Son I.M., Senenko A.S., Menshikova L.I., Kupeeva I.A. Review of regional practices to expand the functions of nursing staff. Social aspects of population health [online edition]. 2021; 67(4):11. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-11 (In Russian)

6. Naberezhnaya I.B., Perkhov V.I. Assessment of

awareness of polyclinic doctors on the issues of high-tech medical care. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2021; 26(1):13-16. doi: 10.52246/1606-8147_2021_26_1_13 (In Russian)

7. Svistunov A.A., Ulumbekova G.E., Balkizov Z.Z. Continuous medical education to improve the quality of medical care. Medical education and professional development. 2014; 15(1):21-32. (In Russian)

8. Artamonova G.V., Kryuchkov D.V., Danilchenko Y.V., Makarov S.A., Kushch O.V., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Experience of development of partnership of institutions of science and practice of public health in solving the problems of circulatory system diseases. Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2020; №28(1):12-17. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-1-12-17 (In Russian)

9. Ibragimov U. F., Yumadilov R. R. Personnel potential of the organization. Alleya nauki. 2018; 3 (5):322-324. (In Russian)

10. Otegova A.E. Technology of experience-based learning. Questions of pedagogy. 2023; 10-1: 60-67. (In Russian)

11. Sachek M.M., Malakhova I.V., Heifets N.E., Heifets E.N., Kunitsky D.F. Continuous professional development of doctors: foreign experience of organization and quality assessment of the process. Issues of organization and informatization of health care. 2015; 4 (85): 41-65. (In Russian)

12. Ponomarev A.D., Mirieva I.D., Sazanova G.Y., Erugina M.V., Dolgova E.M., Shulpina M.Y. Some aspects of overcoming the personnel crisis in the primary health care' Modern problems of public health and medical statistics. 2023;2: 894-908. doi: 10.24412/2312-2935-2023-2-894-908 (In Russian)

13. Siburina T.A., Volnukhin A.V., Reze A.G. Intraorganizational training in outpatient-polyclinic organizations. Problems of social hygiene, public health and history of medicine. 2019; 27 (2) :182-186. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-2-182-186 (In Russian)

14. Bolotova E.V. Level of knowledge of primary care physicians on the section of indications for cardiac surgical interventions. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2009; 2: 43-46. (In Russian)

15. Li X., Krumholz H.M., Yip W., Cheng K.K., De Maeseneer J., Meng Q., Mossialos E., Li C., Lu J., Su M. et al. Quality of primary health care in China: challenges and recommendations. Lancet. 2020; 6;395(10239):1802-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30122-7.

16. Lukina K.A., Zaitsev D.A., Danilina A.M. Telemedicine: the experience of FGBU «NMIC haematology» of the Ministry of Health of Russia. Haematology and Transfusiology. 2020; 65 (S1): 85. (In Russian)

ORIGINAL STUDIES

Для цитирования: *Артамонова Г.В., Друшляк И.А., Попсуйко А.Н., Самусь И.В., Макаров С.А., Барбараш О.Л. Повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи для жителей малых городов Кемеровской области посредством развития кадрового потенциала медицинских учреждений. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-126-137*

To cite: *Artamonova G.V., Drushlyak I.A., Popsuiko A.N., Samus I.V., Makarov S.A., Barbarash O.L. Improving access to high-tech medical care for residents of small towns in the Kemerovo region through the development of the human resource potential of medical institutions. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-126-137*

УДК 616.1–089.843–004.891.3
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-138-149

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕГРАДАЦИИ, БИОСОВМЕСТИМОСТИ И КАЛЬЦИФИКАЦИИ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Е.С. Прокудина, Л.В. Антонова, Е.А. Сенокосова, Е.О. Кривкина, А.В. Синицкая, М.С. Коломеец, Н.А. Кочергин

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

Основные положения

• Фиброин шелка устойчив к ранней деградации, очаговой кальцификации, адсорбирует альбумин, не вызывает выраженного локального и системного воспаления при подкожной имплантации крысам, в чем сопоставим и даже превосходит по своим свойствам бычий перикард, используемый в сосудистой хирургии.

Цель	Исследовать гидролитическую деградацию фиброина шелка (ФШ), оценить в сравнительном аспекте поверхностную адсорбцию белков матриксами из ФШ и бычьего перикарда (БП), кальцификацию биоматериалов, а также их биосовместимость, динамику биодеградации и системное воспаление после подкожной имплантации крысам.
Материалы и методы	Матриксы из ФШ изготавливали методом электроспиннинга. Материалом сравнения выступал БП-лоскут. Исследовали потерю массы ФШ и изменение pH инкубационного раствора при его гидролитической деградации *in vitro* на сроках 1, 3, 6 и 12 мес. Оценивали поверхностную адсорбцию альбумина и фибриногена матриксами *in vitro*. Образцы ФШ и БП имплантировали под кожу крысам на срок 7, 14, 30 и 60 сут. После эксплантации матриксов проводили гистологическое исследование образцов и оценивали их кальцификацию. В сыворотке крови крыс исследовали уровни ИЛ-6 и ИЛ-8, ФНО-α и MCP-1 методом иммуноферментного анализа.
Результаты	Гидролитическая деградация ФШ *in vitro* приводила к потере 6% массы матрикса, сопровождалась снижением pH инкубационного раствора до 6,56. На поверхности ФШ адсорбировалось в 2 раза больше альбумина и в 6 раз больше фибриногена, чем на поверхности БП. Признаки биодеградации ФШ и тонкая соединительнотканная капсула вокруг матрикса появились спустя 30 дней после подкожной имплантации крысам. Выраженного воспаления и очагов кальцификации ФШ не выявлено. Подкожная имплантация БП сопровождалась формированием выраженной соединительнотканной капсулы вокруг образца, разволокнением и деградацией материала спустя 60 сут. Локализованных очагов кальцификации не обнаружено на всех сроках подкожной имплантации. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс после подкожной имплантации ФШ и БП снижалось к 60-му дню исследования без статистически значимых межгрупповых различий.
Заключение	Благодаря устойчивости к преждевременной деградации и кальцификации, повышенной поверхностной адсорбции альбумина, оптимальной биосовместимости и отсутствию выраженного периимплантационного и системного воспаления ФШ сопоставим, а по ряду признаков даже превосходит БП, широко используемый в сосудистой хирургии.

Ключевые слова	Фиброин шелка • Бычий перикард • Электроспиннинг • Биосовместимость • Биодеградация • Кальцификация • Биоматериалы

Поступила в редакцию: *29.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *19.11.2024;* ***принята к печати:*** *15.12.2024*

Для корреспонденции: *Екатерина Сергеевна Прокудина, goddess27@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Ekaterina S. Prokudina, goddess27@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

STUDY OF DEGRADATION, BIOCOMPATIBILITY AND CALCIFICATION CHARACTERISTICS OF BIOMATERIALS FOR VASCULAR SURGERY

E.S. Prokudina, L.V. Antonova, E.A. Senokosova, E.O. Krivkina, A.V. Sinitskaya, M.S. Kolomeets, N.A. Kochergin

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

Highlights

• Silk fibroin is resistant to early degradation, focal calcification, adsorbs albumin, and does not cause pronounced local and systemic inflammation during subcutaneous implantation in rats, which is comparable and even superior in properties to bovine pericardium used in vascular surgery.

Aim	To study the hydrolytic degradation of silk fibroin (SF), to evaluate in a comparative aspect the surface adsorption of proteins by matrices from SF and bovine pericardium (BP), calcification of biomaterials, as well as their biocompatibility, the dynamics of biodegradation and systemic inflammation after subcutaneous implantation in rats.
Methods	Matrices from SF were made by electrospinning. The BP flap was used as a comparison material. The loss of SF mass and the change in pH of the incubation solution during its hydrolytic degradation *in vitro* were studied at periods of 1, 3, 6, and 12 months. The surface adsorption of albumin and fibrinogen by matrices was assessed *in vitro*. Samples of SF and BP were implanted subcutaneously in rats for periods of 7, 14, 30, and 60 days. After explantation of the matrices, a histological examination of the samples was performed and their calcification was assessed. The levels of interleukins 6 and 8, tumor necrosis factor-α, and monocyte chemotactic protein-1 were studied in the blood serum of rats using the enzyme immunoassay method.
Results	Hydrolytic degradation of SF *in vitro* resulted in a 6% loss of the matrix mass and was accompanied by a decrease in the pH of the incubation solution to 6.56. Twice as much albumin and six times as much fibrinogen were adsorbed on the SF surface than on the BP surface. Signs of SF biodegradation and a thin connective tissue capsule around the matrix appeared after 30 days of subcutaneous implantation in rats. No pronounced inflammation or calcification of SF were detected. Subcutaneous implantation of BP was accompanied by the formation of a pronounced connective tissue capsule around the sample after 60 days, fraying, and degradation of the material. Localized foci of calcification were not detected at any time point of subcutaneous implantation. The content of proinflammatory cytokines in the blood serum of rats after subcutaneous implantation of SF and BP decreased by day 60 of the study without statistically significant intergroup differences.
Conclusion	Due to its resistance to premature degradation and calcification, increased surface adsorption of albumin, optimal biocompatibility and the absence of pronounced peri-implantation and systemic inflammation, SF is comparable and also has a number of advantages compared to BP used in vascular surgery.
Keywords	Silk fibroin • Bovine pericardium • Electrospinning • Biocompatibility • Biodegradation • Calcification • Biomaterials

Received: *29.10.2024;* ***received in revised form:*** *19.11.2024;* ***accepted:*** *15.12.2024*

Список сокращений

БП	– бычий перикард	МСР-1	– моноцитарный хемотаксический протеин-1
ИЛ-8	– интерлейкин 8	ФНО-α	– фактор некроза опухоли-α
ИЛ-6	– интерлейкин 6	ФШ	– фиброин шелка

Введение

Использование биоматериалов для создания медицинских изделий в сердечно-сосудистой хирургии актуально в связи их высокой биосовме-

стимостью и широкой доступностью [1]. Разработка биоматериалов, подходящих для различных областей регенеративной медицины, способствует появлению на рынке медицинских изделий новых функциональных конструкций, обладающих оптимальными характеристиками, из которых наиболее востребованы биосовместимость, качество и скорость ремоделирования, способность к адаптивному росту [2].

В зависимости от природы биоматериала и его способности к резорбции под воздействием внешнего окружения выделяют биостабильные (нерезорбируемые) и биодеградируемые материалы [1]. Обе разновидности биоматериалов широко применяются при изготовлении медицинских изделий. Так, створки искусственных клапанов целесообразно создавать из материалов, устойчивых к биорезорбции (полиуретаны, ePTFE, ксеноперикард) [1]. В то время как протезирование утраченного участка сосуда актуально проводить с применением биодеградируемого материала (полилактид, поликапролактон) с последующим его ремоделированием и восстановлением собственной ткани организма [3].

Тем не менее, несмотря на достигнутые успехи в области поиска и разработки новых материалов для изготовления медицинских изделий, ни один из них полностью не удовлетворяет требованиям, предъявляемым к имплантам в сосудистой хирургии, особенно длительно контактирующим с кровью. Частым осложнением, возникающим при использовании биоматериалов, является отложение кальция на их поверхности или в толще, что приводит к потере прочности имплантированного медицинского изделия, а также снижает его биологическую совместимость с окружающими тканями [4]. Кроме того, возникновение воспаления также приводит к негативному ремоделированию и потере функциональных свойств имплантированного биоматериала. Совокупность влияния факторов окружающей имплантированный материал среды, а также его собственных особенностей химической структуры может привести к преждевременной деградации материала с потерей его функций и физическому разрушению [5]. Оценка динамики деградации, в том числе биодеградации, является важным аспектом в исследовании свойств биоматериала. Таким образом, результаты исследования динамики биодеградации материала, тканевой реакции на его имплантацию, а также воспаления и кальцификации позволят сделать выводы о его биосовместимости и возможности применения в готовом медицинском изделии.

В настоящем исследовании в качестве биодеградируемого материала природного происхождения использован фиброин шелка (ФШ), полученный из коконов тутового шелкопряда. Среди натуральных волокон шелковое волокно *Bombyx mori* занимает особое место благодаря своим уникальным свойствам: высокой прочности (600 МПа), высокому относительному удлинению (17–25%), низкой плотности (1,25–1,34 г/м3) и малому диаметру волокна (около 10 мкм). Более того, в отличие от других натуральных волокон, это волокно встречается в природе в виде нитей [6]. В сыром виде шелковое волокно состоит из двух нитей фиброина и шелковой смолы – серицина. Однако для дальнейшей обработки шелковое волокно подвергается дегуммированию путем удаления серицина, в результате чего шелковое волокно становится в основном состоящим из фиброина. Регенерированный ФШ имеет ключевые отличия от натурального шелка, но благодаря высокой биосовместимости представляет собой идеальный биомедицинский материал [6, 7]. ФШ может быть преобразован в различные конструкции (пористые матриксы, гидрогели, нано/микросферы), следовательно, обладает широким спектром возможного применения в биомедицине: от восстановления тканей и до доставки лекарств [8–10].

Цель работы – исследовать гидролитическую деградацию ФШ, сравнить поверхностную адсорбцию белков матриксами из ФШ и бычьего перикарда (БП), кальцификацию биоматериалов, а также их биосовместимость, оценить динамику биодеградации и системное воспаление после подкожной имплантации крысам.

Материал и методы

Изготовление биополимерных матриксов

Биополимерные матриксы формировали методом электроспиннинга на аппарате Nanon-01A (MECC CO, Япония) из 15% раствора регенерированного ФШ в гексафторизопропаноле. Модификацию полученных матриксов проводили в 98% этаноле с целью перевода ФШ из водорастворимой в водонерастворимую форму посредством образования структуры β-листа [7]. Электроспиннинг проводили при следующих параметрах: игла – 22G, расстояние до коллектора – 15 см, напряжение – 20 кВ, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, скорость подачи раствора – 1 мл/ч. В качестве коллектора использовали металлический штифт диаметром 8,0 мм.

Материалом сравнения был лоскут из БП «КемПериплас-Нео» (ЗАО «НеоКор», Россия), используемый в качестве сосудистой заплаты при проведении каротидной эндартерэктомии.

Гидролитическая деградация материала

Образцы ФШ размером 0,5 × 0,5 см взвешивали на аналитических весах GR-200 (A&D, Япония), помещали во флаконы с 2,5 мл физиологического раствора (pH = 7,4), герметично закрывали и инкубировали при 37 °C. Продолжительность инкубации составила 1, 3, 6 и 12 мес. Количество образцов

на каждый срок инкубации – 5. После достижения необходимого срока инкубации образцы извлекали из флаконов, высушивали и взвешивали на аналитических весах. Измеряли pH инкубационных растворов с помощью pH-метра HANNA Instruments pH211R (Германия). Оценивали потерю массы каждого образца (% от исходной) и изменение pH инкубационного раствора.

Адсорбция белков на поверхности матриксов

Образцы матриксов размером 1 × 1 см (n = 6) очищали этиловым спиртом, высушивали. Готовили 25 мл раствора альбумина (1 мг/мл) и 25 мл раствора фибриногена (1 мг/мл) в фосфатно-солевом буфере. Подготовленные матриксы инкубировали в 1 мл белкового раствора в течение 2 ч при 37 °C. После завершения инкубации образцы матриксов последовательно промывали в фосфатно-солевом буфере и воде для инъекций. Затем выдерживали матриксы в 1 мл 2% раствора додецилсульфата натрия в течение 2 ч при 37 °C для удаления адсорбированного белка. Количество белка, элюированного в раствор додецилсульфата натрия, измеряли с помощью набора для определения белка ab207003 Micro BCA ™ (Abcam, Великобритания) на спектрофотометре Genesys 6 (Thermo Scientific, США) при длине волны 562 нм. Итоговое количество белка (мг) пересчитывали на 1 мл раствора.

Подкожная имплантация материала крысам

Для изучения биосовместимости исследуемых материалов – тканевой реакции и кальцификации *in vivo* – образцы матриксов из ФШ (n = 24) и БП (n = 24) размером 0,5 × 0,5 см имплантировали подкожно лабораторным крысам-самцам линии Вистар массой 50–70 г. Продолжительность имплантации составила 7, 14, 30 и 60 сут. Также были сформированы контрольные группы интактных (n = 12) и ложнооперированных (n = 12) животных. Крыс наркотизировали ингаляционной смесью изофлурана и кислорода. На спине паравертебрально с двух сторон через разрезы кожи 1 см в подкожные карманы имплантировали образцы матриксов (по 2 штуки на каждое животное). Затем раны ушивали лавсаном (3–0).

Эксплантацию образцов проводили в указанные сроки вместе с окружающими мягкими тканями. Образцы помещали в формалин для дальнейшего гистологического анализа или механически очищали от окружающих тканей и высушивали для дальнейшего исследования их кальцификации.

Вывод животных из эксперимента проводили в соответствии с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол № 6 от 30.06.2022 г.).

Гистологическое исследование образцов

Эксплантированные образцы матриксов подготавливали для гистологического исследования в соответствии с ранее описанной методикой [11]. Для обзорного гистологического исследования срезы образцов окрашивали гематоксилином Гарриса (ООО «БиоВитрум», Россия) и эозином (ООО «БиоВитрум», Россия). Для оценки коллагенизации исследуемых образцов срезы окрашивали по Ван Гизону, последовательно помещая в растворы гематоксилина Вейгерта (ООО «БиоВитрум», Россия) и пикрофуксина (ООО «БиоВитрум», Россия). Для идентификации присутствия кальция срезы окрашивали ализариновым красным С (ЗАО «Химсервис», Россия) с окраской ядер клеток DAPI (Sigma-Aldrich, США). Окрашенные срезы заливали монтирующей средой (ООО «БиоВитрум», Россия) и накрывали покровным стеклом. Образцы исследовали с использованием микроскопа AXIO Imager A1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении × 50, × 100 и × 200.

Кислотный гидролиз образцов

Высушенные образцы матриксов (после подкожной имплантации) помещали в стеклянные пробирки с 0,5 мл 50% хлорной кислоты ($HClO_4$). Каждую пробирку закрывали каплеуловителем, помещали в песчаную баню при температуре 150–210 °C и выдерживали до получения прозрачного раствора. Объем остывших проб в пробирках доводили до 5 мл дистиллированной водой.

Измерение содержания кальция

Содержание кальция в пробах после кислотного гидролиза измеряли колориметрическим методом с использованием набора ab102505 Calcium Assay Kit (Colorimetric, Abcam, Великобритания) на микропланшетном фотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) при длине волны 575 нм. Содержание кальция пересчитывали на единицу массы образца матрикса (мг/г).

Определение содержания цитокинов в сыворотке крови у крыс

Содержание цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1) – определяли в сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа. Для получения сыворотки кровь у крыс собирали в сухую чистую пробирку, центрифугировали 30 мин при 1 000 об/мин. Образовавшуюся после центрифугирования сыворотку отбирали в сухие чистые

пробирки объемом 2 мл. Далее образцы сывороток хранили при температуре –80 °С до момента проведения анализа.

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови измеряли набором ELISA Kit for Interleukin 6 (SEA 079 Ra, Cloud Clone, Китай) на микропланшетном фотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) при длине волны 450 нм. Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови измеряли набором ELISA Kit for Interleukin 8 (SEA 080 Ra, Cloud Clone, Китай) на микропланшетном фотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) при длине волны 450 нм. Уровень ФНО-α в сыворотке крови измеряли набором Rat TNF alpha ELISA Kit (KRC 3011, Invitrogen, США) на микропланшетном фотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) при длине волны 450 нм. Уровень MCP-1 в сыворотке крови измеряли набором ELISA Kit for Monocyte Chemotactic Protein 1 (SEA 087 Ra, Cloud Clone, Китай) на микропланшетном фотометре Multiskan Sky (Thermo Scientific, США) при длине волны 450 нм. Содержание цитокинов в сыворотке крыс представляли в пг/мл.

Статистическая обработка данных

Количественные данные анализировали с использованием статистических методов в программе для обработки медицинской и биологической информации Jamovi, версия 2.5 (Сидней, Австралия), а также с помощью электронных таблиц Microsoft Excel (Microsoft, США). Модель распределения данных в выборках определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для количественных данных, распределение которых соответствовало нормальному, результаты представлены как среднее (m), стандартное отклонение (± st. dev.), 95% доверительный интервал (5%; 95%). В данном случае для оценки статистической значимости различий двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента, достоверность различий фиксировали при уровне значимости $p < 0,05$. Для количественных данных, распределение которых не соответствовало нормальному, результаты представлены как медиана (M), квартили [Q1; Q3]. В этом случае оценку статистической значимости различий двух независимых групп проводили с помощью критерия Манна – Уитни, трех и более групп – с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Достоверность различий фиксировали при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Гидролитическая деградация материала

Устойчивость к гидролитической деградации исследовали только для ФШ, сшитого этиловым спиртом, из-за его полимерной биодеградируемой природы и особенностей пористо-волокнистой структуры [7]. Исследование гидролитической деградации БП представлялось нецелесообразным в связи с его исходной стабильностью в жидкой среде.

Матриксы из ФШ демонстрировали небольшую потерю сухой массы после инкубации с физиологическим раствором: ее максимум наблюдался через 3 мес. нахождения материала в жидкой среде и составил 5,41 [3,12; 7,32] % от исходной массы матрикса (рис. 1).

Вместе с тем гидролитическая деградация ФШ сопровождалась изменением pH инкубационного раствора с тенденцией к незначительному закислению среды относительно исходного значения pH = 7,4 (рис. 2). Наименьшее значение pH, достигнутое спустя 12 мес. инкубации ФШ в физиологическом растворе, составило 6,56.

Адсорбция альбумина и фибриногена на поверхности матриксов

Исследование адсорбции белков биологическими материалами показало, что на поверхности матриксов из ФШ, в сравнении с БП, адсорбировалось в 2 раза больше альбумина и в 6 раз фибриногена (*таблица*).

Гистологическое исследование эксплантированных образцов

Гистологическое исследование эксплантированных образцов ФШ показало, что первые признаки биодеградации биоматериала появились через 30 дней

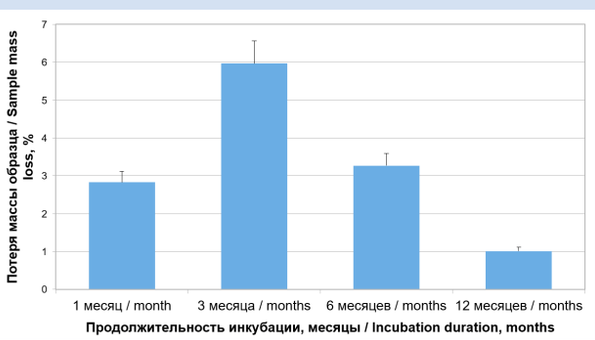


Рисунок 1. Потеря сухой массы образца матрикса из ФШ после инкубации в физиологическом растворе (pH = 7,4) при 37 °С через 1, 3, 6 и 12 мес.

Figure 1. Dry mass loss of the sample of the matrix from SF after incubation in physiological solution (pH = 7.4) at 37 °C after 1, 3, 6 and 12 months

Концентрация белка, элюированного с поверхности матрикса
Concentration of protein eluted from the matrix surface

Вид биоматериала / Type of biomaterial	Альбумин, мг/мл / Albumin, mg/ml	Фибриноген, мг/мл / Fibrinogen, mg/ml
ФШ / SF	198 ± 18 (177; 220)	469 ± 28,2 (440; 499)
БП / BP	100 ± 11,8 (87,7; 112)*	77,3 ± 13,4 (63,2; 91,3)*

Примечание: ** $p < 0,05$ по сравнению с ФШ; БП – бычий перикард; ФШ – фиброин шелка.*

Note: ** $p < 0.05$ compared to SF; BP – bovine pericardium; SF – silk fibroin.*

подкожной имплантации крысам (рис. 3, *A*). Клеточность эксплантированных матриксов была умеренной, в основном сосредоточена по периферии материала. Признаков выраженного воспаления в области имплантации не обнаружено. Толща матрикса начиная с 30 дней имплантации была окружена тонкой соединительнотканной капсулой, содержащей коллаген. Васкуляризация соединительнотканной капсулы наблюдалась к 60-му дню имплантации ФШ-матрикса. При окраске ализариновым красным С участки кальцификации ФШ-матриксов не визуализированы на всех сроках имплантации (см. рис. 3, *A*).

Гистологическое исследование эксплантированных образцов БП показало, что устойчивые признаки биодеградации материала также появились спустя 30 дней после подкожной имплантации и нарастали к 60-му дню; появились участки расслоения (см. рис. 3, *B*). Наполненность клетками БП-лоскута была невысокой на сроках 7 и 14 дней, однако нарастала к 30-му и далее к 60-му дню подкожной имплантации. Выраженного воспаления в зоне имплантации БП не наблюдалось. Локализованных очагов кальцификации материала также не обнаружено. Отличительной особенностью БП было формирование вокруг матрикса выраженной васкуляризованной соединительнотканной капсулы, которая сформировалась через 60 дней после подкожной имплантации (см. рис. 3, *B*).

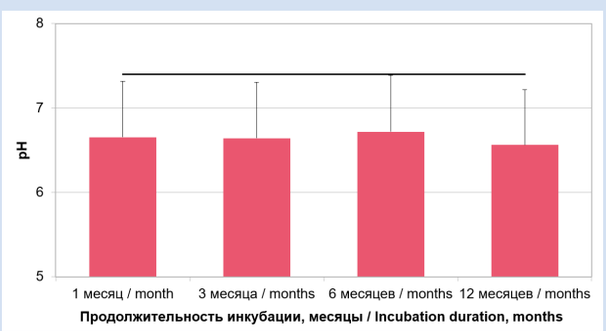


Рисунок 2. Изменение pH инкубационного (физиологического) раствора через 1, 3, 6, и 12 мес. Линия на уровне pH 7,4 – исходное значение, область выше линии – защелачивание раствора, ниже – закисление раствора

Figure 2. Change in pH of the incubation (physiological) solution after 1, 3, 6, and 12 months. Line at pH = 7.4 (initial pH value of the physiological solution). The area above the line is alkalization of the solution, below is acidification of the solution

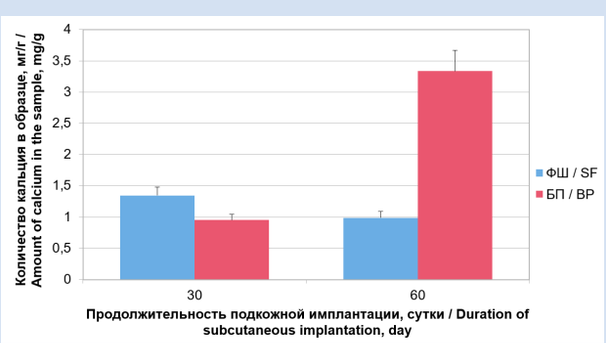


Рисунок 4. Содержание кальция в образцах после подкожной имплантации крысам через 30 и 60 сут

Примечание: ** $p < 0,05$ по сравнению с ФШ; БП – бычий перикард; ФШ – фиброин шелка.*

Figure 4. Calcium content in samples after subcutaneous implantation in rats after 30 and 60 days

Note: ** $p < 0.05$ compared to SF; BP – bovine pericardium; SF – silk fibroin.*

Кальцификация ФШ и БП in vivo

Оценка кальцификации гидролизованных матриксов была выполнена для образцов ФШ и БП, эксплантированных спустя 30 и 60 дней после подкожной имплантации крысам. Спустя 30 дней достоверной разницы в содержании кальция в эксплантированных образцах ФШ и БП не обнаружено. Однако через 60 дней кальцификация БП-лоскутов в 3,4 раза превышала кальцификацию ФШ. При этом отложение кальция в ФШ-матриксах не увеличилось с 30-е по 60-е сут подкожной имплантации крысам. В то же время кальцификация БП за этот период возросла в 3,5 раза (рис. 4).

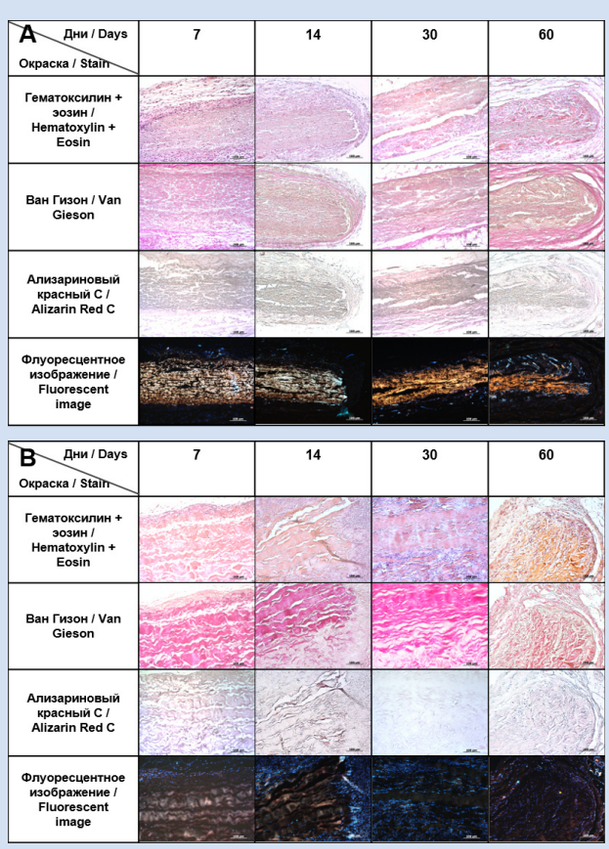


Рисунок 3. Результаты гистологического исследования образцов ФШ (А) и БП (В) после подкожной имплантации крысам. Продолжительность имплантации – 7, 14, 30 и 60 дней. Окраска гематоксилином эозином, по Ван Гизону, ализариновым красным С для идентификации кальция, флуоресцентное изображение, окраска ядер клеток Dapi; увеличение × 200

Figure 3. Results of histological examination of SF (A) and BP (B) samples after subcutaneous implantation in rats. Duration of implantation – 7, 14, 30 and 60 days. Hematoxylin + eosin – hematoxylin + eosin staining, Van Gieson – Van Gieson staining, Alizarin Red C – Alizarin Red C staining for calcium identification, fluorescent image – fluorescent image, Dapi cell nuclei staining; magnification × 200

Содержание цитокинов в сыворотке крови у крыс

Анализ динамики содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс на разных сроках имплантации ФШ и БП показал, что их концентрация в целом снижалась к 60-му дню имплантации (рис. 5).

Содержание ИЛ-6 значимо увеличивалось при подкожной имплантации БП-лоскута на 14, 30 и 60-й день. При этим для ФШ не выявлено выраженных изменений данного параметра на всех сроках подкожной имплантации (см. рис. 5, *A*).

Подкожная имплантация и ФШ, и БП приводила к подъему содержания ИЛ-8 в сыворотке крови у крыс, максимум данного параметра приходился на срок 14 дней; к 60-му дню содержание ИЛ-8 снижалось до значений, близких к исходным (рис. 5, *B*). Устойчивые значимые межгрупповые различия наблюдались лишь по сравнению с группой интактного контроля.

Содержание ФНО-α в сыворотке крови у крыс было повышенным на всех сроках подкожной имплантации ФШ- и БП-матриксов, а также в группе ложнооперированного контроля и достоверно отличалось от группы интактного контроля (см. рис. 5, *C*).

Сывороточное содержание MCP-1 увеличивалось с 14-го дня подкожной имплантации БП и снижалось к 60-му дню (рис. 5, *D*). Максимум повышения содержания MCP-1 при подкожной имплантации ФШ-матрикса пришелся на срок 30 дней с последующим снижением к 60-му дню. Значимость межгрупповых различий для содержания MCP-1 в сыворотке крови у крыс отражена на рис. 5, *D*.

Обсуждение

В настоящее время многие исследователи используют широкий спектр биологических и синтетических полимерных материалов для создания изделий для нужд сердечно-сосудистой хирургии: ФШ, поликапролактон, полиуретан и поли(L-лактид-со-ε-капролактон) [12–14]. Преимущества данных материалов заключаются в превосходной биосовместимости и желаемых механических свойствах. В то время как к недостаткам относятся недостаточная разлагаемость и биологическая стабильность, гидрофобность, что неблагоприятно сказывается на биосовместимости.

ФШ – натуральный полимер, как правило, получаемый из коконов шелковицы Bombyx mori. Многие исследователи подтвердили, что регенерированный ФШ является приоритетным материалом благодаря превосходным механическим свойствам, низкой иммуногенности, высокой биосовместимости и наличию различных биоактивных участков [12, 14]. В результате исследователи проявили интерес к оценке и контролю скорости биодеградации материалов на основе регенерированного ФШ как на этапе *in vitro*, так и *in vivo* на лабораторных животных [14, 15]. Известно, что медленная деградация ФШ обеспечивает наличие временного окна, позволяющего синхронизировать резорбцию ФШ с ремоделированием тканей интереса. При этом оценка биорезорбции ФШ проводится как в нейтральных и ферментных растворах in vitro, так и в условиях *in vivo* [15].

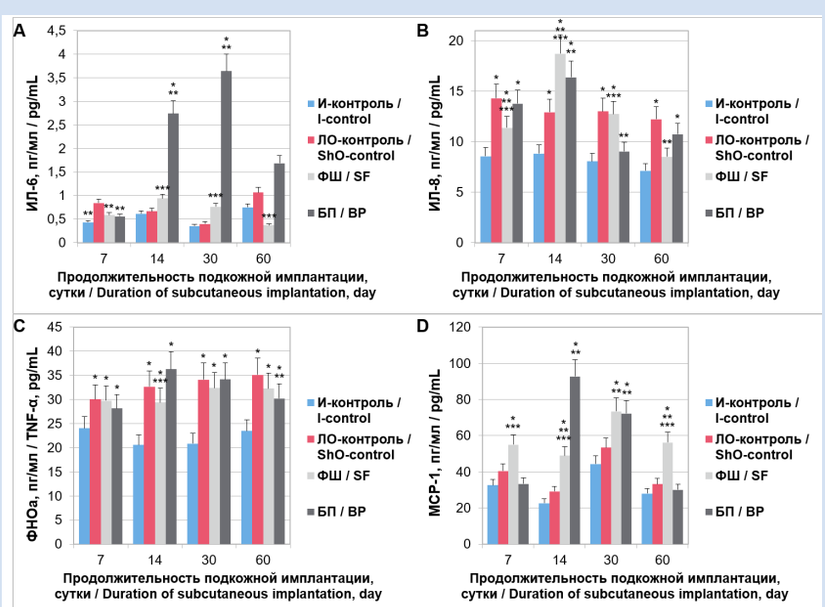


Рисунок 5. Содержание цитокинов в сыворотке крови крыс после подкожной имплантации ФШ- и БП-матриксов через 7, 14, 30 и 60 сут: A – ИЛ-6, пг/мл; B – ИЛ-8, пг/мл; C – ФНО-α, пг/мл; D – MCP-1, пг/мл

Примечание: *И-контроль – контрольная группа интактных крыс; ЛО-контроль – контрольная группа ложнооперированных крыс. * по сравнению с группой И-контроля (p < 0,05); ** по сравнению с группой ЛО-контроля (p < 0,05); *** по сравнению с группой БП (p < 0,05). БП – бычий перикард; ИЛ – интерлейкин; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин 1; ФНО-α – фактор некроза опухоли-α; ФШ – фиброин шелка.*

Figure 5. The content of cytokines in the blood serum of rats after subcutaneous implantation of SF and BP matrices after 7, 14, 30 and 60 days: A – IL-6, pg/ml; B – IL-8, pg/mL; C – TNFα, pg/mL; G – MCP-1, pg/mL

Note: *I-control – control group of intact rats. ShO-control – control group of sham-operated rats. * – compared with the I-control group (p < 0.05); ** – compared with the ShO-control group (p < 0.05); *** – compared with the BP group (p < 0.05); BP – bovine pericardium; IL – interleukin; MCP-1 – monocyte chemotactic protein-1; SF – silk fibroin; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha.*

В связи с тем что в настоящее время для пластики жизненно важных артерий в процессе эндартерэктомии чаще всего используют БП [1], в настоящей работе была исследована не только устойчивость ФШ к гидролитической деградации in vitro, но и в сравнительном аспекте оценена динамика и особенности биодеградации ФШ и БП при подкожной имплантации крысам.

Известно, что процесс дегра-

дации биоразлагаемых материалов зависит как от свойств среды, в которой проводится деградация, так и от особенностей исследуемых образцов [16]. Свойства деградационной среды в частности включают pH, температуру, присутствие влаги, кислорода, микроорганизмов, различных ферментов. При этом скорость деградации непористых матриксов выше, чем пористых: последние характеризуются эффективной диффузией кислотных продуктов деградации благодаря хорошей взаимосвязанности пор. Также известно, что скорость деградации для пористых полимерных материалов снижается с повышением пористости и размера пор [16].

Несмотря на то что ФШ относится к классу биодеградируемых материалов с потерей не более 6% сухой массы матрикса спустя 12 мес., сопровождавшейся снижением pH инкубационного раствора до 6,56, его можно характеризовать как относительно стабильный материал. Так, исследование гидролитической деградации нетканых матриксов из поли-ε-капролактона и поли-L-лактида показало, что первый полимер терял 2% массы через 21 нед. инкубации в фосфатном буфере при 37 °C и снижал pH инкубационной среды до 6,6, в то время как деградация второго полимерного матрикса сопровождалась 30% потерей массы уже через 13 нед. эксперимента и снижением pH до 2,5–3 через 2 нед. инкубации [16].

Известно, что биодеградация матриксов на основе ФШ в подкожной клетчатке верхней части спины крысы происходит быстрее, чем в подкожной клетчатке задних конечностей крысы [15, 17]. В нашем исследовании гистологический анализ образцов ФШ после подкожной имплантации в верхнюю часть спины крысы показал, что первые признаки биодеградации материала появились через 30 дней и сохранились к 60-му дню. При этом участки биодеградируемого ФШ заместились вновь образованной тканью организма, т. е. происходило ремоделирование имплантированного материала. В сравнении с настоящим исследованием подкожная имплантация крысам пористых ФШ-скаффолдов также приводила к появлению признаков биодеградации материала к концу 4-й нед., а полная резорбция наблюдалась лишь через 28 нед. эксперимента [17].

Результаты исследований показывают, что дегенеративные процессы ксеноперикардиальных материалов инициируются обработкой и хранением перикарда, что сопровождается кальцификацией большинства имплантированных заплат из БП [18]. Данные процессы сопровождаются фрагментацией коллагенового матрикса с образованием межфибриллярных разрывов и отсутствием эндотелизации [19]. Отечественные ученые предполагают, что центрами зарождения фосфата кальция является положительно заряженный азот пиридиновых колец, который является основным в свежем эластине и образуется в коллагене в результате консервации глутаровым альдегидом [20].

В нашем исследовании при морфологическом анализе эксплантированного БП также выявлены признаки его дегенерации, в частности расслоения и отщепления участков волокон. Отличительной особенностью ремоделирования БП явилось формирование выраженной соединительнотканной капсулы, что в целом характерно для имплантируемых биоматериалов [21]. Однако данный процесс может разрешиться развитием склероза в области имплантации [21].

Оценка устойчивости к кальцификации в настоящем исследовании проводилась как путем специфической окраски гистологических препаратов эксплантированных матриксов ализариновым красным С, так и измерением содержания кальция в гидролизатах этих матриксов. Так, по результатам гистологического анализа видимых очагов кальцификации как на поверхности, так и в толще матриксов не обнаружено ни для ФШ, ни для БП. Однако при последующем исследовании содержание кальция все-таки выявлено для обоих типов матриксов, причем в гидролизатах БП, эксплантированного через 60 дней подкожной имплантации, оно было существенно выше, чем для ФШ. Действительно, преодоление проблемы кальцификации БП является задачей многих исследователей, которые используют различные приемы предварительной обработки биоматериала для повышения его устойчивости к отложению солей кальция [4, 20]. Так, при подкожной имплантации крысам на 30 дней БП-лоскутов, предварительно обработанных глутаровым альдегидом, содержание в них кальция достигало 80 мг/г матрикса, в то время как диэпоксиобработанный БП на протяжении этого же срока имплантации кальцификации не подвергался [20]. Стоит отметить, что использованный в настоящем исследовании метод оценки кальцификации материала после подкожной имплантации мог не в полной мере отразить истинную подверженность ФШ и БП отложению кальция по сравнению, например, с имплантацией матриксов в кровоток лабораторного животного.

Известно, что фагоцитоз макрофагами является основной причиной деградации фиброиновых волокон. Активация макрофагов способна приводить как к местному, так и системному повышению провоспалительных цитокинов и хемокинов [22]. MCP-1 преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, поэтому его уровень в сыворотке крови может напрямую отражать активность биорезорбции имплантированных матриксов и сопровождающее этот процесс асептическое воспаление [23]. Экспрессия провоспалительных цитокинов также способна увеличиваться при активации клеток моноцитарно-макро-

фагального звена на фоне увеличения площади контактирования с фиброиновыми волокнами в процессе их деградации [22].

Результаты нашего исследования подтверждают увеличение в сыворотке крови содержания многофункциональных провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИЛ-8, а также хемокина МСР-1. При этом концентрация ИЛ-8 и МСР-1 увеличивалась в группе животных с имплантированными ФШ-матриксами спустя 14 сут после имплантации с последующим снижением до исходного значения к окончанию срока эксперимента. Полученная динамика согласуется с литературными данными, что свидетельствует о нарастании и редукции активности макрофагов после подкожной имплантации матриксов [22]. Повышенные концентрации ФНО-α наблюдали на всех сроках подкожной имплантации ФШ- и БП-матриксов, а также в группе ложнооперированного контроля, что может отражать сочетанную реакцию на резорбцию матриксов и репарацию тканей (в частности, формирование соединительнотканного компонента).

ИЛ-6 представляет собой один из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Его стабильное повышение в сыворотке крови крыс с имплантированными матриксами БП может указывать на постоянное поддержание активного воспаления в зоне локации матриксов БП. Одной из причин данного явления как процесса более выраженной кальцификации могут быть агенты, используемые для консервации БП [18].

В дополнение к основному исследованию биосовместимости выбранных биоматериалов была оценена способность ФШ и БП адсорбировать на поверхности матриксов белки, такие как альбумин и фибриноген. Так, альбумин является основным белком крови и его адсорбция на поверхности биоматериалов, контактирующих с кровью, служит показателем гемосовместимости и тромборезистентности материла [24]. В то же время адсорбция фибриногена на поверхности биологического матрикса может свидетельствовать о повышенном риске тромбообразования при контакте с цельной кровью или ее плазмой, то есть об ухудшении гемосовместимых свойств материала [24]. В настоящем исследовании ФШ, по сравнению с БП, адсорбировал достоверно большее количество как альбумина, так и фибриногена. Вместе с тем в опубликованных нами ранее результатах ФШ вызывал незначительный гемолиз эритроцитов цельной крови человека, а также минимальную агрегацию и активацию тромбоцитов, что характеризует шелк как материал с оптимальной гемосовместимостью [25]. При этом по ряду изученных параметров ФШ был сопоставим (максимум агрегации тромбоцитов) или превосходил БП (степень гемолиза эритроцитов, активация тромбоцитов) [25].

Заключение

Благодаря устойчивости к преждевременной деградации, оптимальной биосовместимости (которая сопровождается ремоделированием материала с замещением собственной тканью организма) и отсутствию выраженного периимплантационного и системного воспаления ФШ сопоставим с БП, широко используемым в клинической практике. Меньшая подверженность кальцификации и большее сходство с альбумином делают ФШ перспективным для разработки изделий для сосудистой хирургии материалом природного происхождения.

Конфликт интересов

Е.С. Прокудина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Синицкая заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.С. Коломеец заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Кочергин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0003 «Разработка новых изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии. Переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению. Создание систем обработки больших объемов данных, машинного обучения и искусственного интеллекта», при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Информация об авторах

Прокудина Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Author Information Form

Prokudina Ekaterina S., PhD, Researcher, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular visualization, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1991-6516

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Antonova Larisa V., PhD, Leading Researcher, Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular visualization, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8874-0788

Сенокосова Евгения Андреевна, кандидат медицинских наук заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Senokosova Evgeniya A., PhD, Head of Laboratory for Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Кривкина Евгения Олеговна, 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** 0000-0002-2500-2147

Krivkina Evgeniya O., Junior Researcher, Laboratory for Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2500-2147

Синицкая Анна Викторовна, кандидат биологических наук старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Sinitskaya Anna V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4467-8732

Коломеец Марина Сергеевна, 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** 0009-0003-9323-8893

Kolomeets Marina S., Junior Researcher, Laboratory for Cell Technology, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0003-9323-8893

Кочергин Никита Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией тканевой инженерии и внутрисосудистой визуализации отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Kochergin Nikita A., MD, PhD, Head of Laboratory of Tissue Engineering and Intravascular visualization, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1534-264X

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guhathakurta S., Galla S. Progress in cardiovascular biomaterials. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2019;27(9):744-750. doi:10.1177/0218492319880424.

2. Ghanaati S., Orth C., Unger R.E., Barbeck M., Webber M.J., Motta A., Migliaresi C., James Kirkpatrick C. Fine-tuning scaffolds for tissue regeneration: effects of formic acid processing on tissue reaction to silk fibroin. J Tissue Eng Regen Med. 2010;4(6):464-72. doi: 10.1002/term.257.

3. 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.

4. Резвова М. А., Овчаренко Е. А., Глушкова Т. В., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Оценка резистентности к кальцификации ксеноперикарда, обработанного полигидроксисоединениями. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021;23(1):75-83. doi:10.15825/1995-1191-2021-1-75-83.

5. Кудрявцева Ю. А., Каноныкина А. Ю., Ефремова Н. А., Кошелев В. А. Биосовместимость и особенности деградации полимерных противоспаечных мембран с антибактериальной активностью. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023;8(4):54-64. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64

6. Khan G.M.A., Yilmaz N.D., Yilmaz K. Recent developments in biocomposites of Bombyx mori silk fibroin. In: editors V.K. Thakur, M.K. Thakur, M.R. Kessler Handbook of Composites from Renewable Materials. Scrivener Publishing LLC, 2017. P. 377-410.

7. Moreno-Tortolero R.O., Luo Y., Parmeggiani F., Skaer N., Walker R., Serpell L.C., Holland C., Davis S.A. Molecular organization of fibroin heavy chain and mechanism of fibre formation in Bombyx mori. Commun Biol. 2024;7(1):786. doi: 10.1038/s42003-024-06474-1.

8. Li S., Yu D., Ji H., Zhao B., Ji L., Leng X. In vivo degradation and neovascularization of silk fibroin implants monitored by multiple modes ultrasound for surgical applications. Biomed Eng Online. 2018;17(1):87. doi: 10.1186/s12938-018-0478-4.

9. Park S.H., Gil E.S., Kim H.J., Lee K., Kaplan D.L. Relationships between degradability of silk scaffolds and osteogenesis. Biomaterials. 2010;31(24):6162-6172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.028.

10. Horan R.L., Bramono D.S., Stanley J.R., Simmons Q., Chen J., Boepple H.E., Altman G.H. Biological and biomechanical assessment of a long-term bioresorbable silk-derived surgical mesh in an abdominal body wall defect model. Hernia. 2009;13(2):189-199. doi: 10.1007/s10029-008-0459-9.

11. Антонова Л. В., Великанова Е. А., Сенокосова Е. А., Мухамадияров Р.А., Кривкина Е.О., Кошелев В.А., Миронов А.В., Шабаев А.Р., Сардин Е.С., Прокудина Е.С., Ханова М.Ю., Барбараш Л.С. Особенности ремоделирования матриксов из полиуретана в экспериментах на модели овцы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(S4):110-119. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-4S-110-119.

12. Kiritani S., Kaneko J., Ito D., Morito M., Ishizawa T., Akamatsu N., Tanaka M., Iida T., Tanaka T., Tanaka R., Asakura T., Arita J., Hasegawa K. Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. Sci Rep. 2020;10(1):21041. doi: 10.1038/s41598-020-78020-y.

13. Lu X., Zou H., Liao X., Xiong Y., Hu X., Cao J., Pan J., Li C., Zheng Y. Construction of PCL-collagen@PCL@PCL-gelatin three-layer small diameter artificial vascular grafts by electrospinning. Biomed Mater. 2022;18(1):015008. doi: 10.1088/1748-605X/aca269.

14. Yang L., Wang X., Xiong M., Liu X., Luo S., Luo J., Wang Y. Electrospun silk fibroin/fibrin vascular scaffold with superior mechanical properties and biocompatibility for applications in tissue engineering. Sci Rep. 2024;14(1):3942. doi: 10.1038/s41598-024-54638-0.

15. Li S., Yu D., Ji H., Zhao B., Ji L., Leng X. In vivo degradation and neovascularization of silk fibroin implants monitored by multiple modes ultrasound for surgical applications. Biomed Eng Online. 2018;17(1):87. doi: 10.1186/s12938-018-0478-4.

16. Шацкий А. И. Гидролитическая деградация модифицированных полимерных матриксов медико-биологического назначения. Успехи в химии и химической технологии. 2011;25(3(119)):55-59.

17. Cai L., Gao N., Sun T., Bi K., Chen X., Zhao X. Application of an ultrasound semi-quantitative assessment in the degradation of silk fibroin scaffolds in vivo. Biomed Eng Online. 2021;20(1):48. doi: 10.1186/s12938-021-00887-3.

18. Botes L., Laker L., Dohmen P.M., van den Heever J.J., Jordaan C.J., Lewies A., Smit F.E. Advantages of decellularized bovine pericardial scaffolds compared to glutaraldehyde fixed bovine pericardial patches demonstrated in a 180-day implant ovine study. Cell Tissue Bank. 2022;23(4):791-805. doi: 10.1007/s10561-021-09988-8.

19. Deutsch O., Bruehl F., Cleuziou J., Prinzing A., Schlitter A.M., Krane M., Lange R. Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;30(1):64-73. doi: 10.1093/icvts/ivz234.

20. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Titov A.T., Timchenko T.P., Vasilieva M.B. Calcification of various bioprosthetic materials in rats: is it really different? Int J Mol Sci. 2023;24(8):7274. doi: 10.3390/ijms24087274.

21. Hernandez J.L., Park J., Yao S., Blakney A.K., Nguyen H.V., Katz B.H., Jensen J.T., Woodrow K.A. Effect of tissue microenvironment on fibrous capsule formation to biomaterial-coated implants. Biomaterials. 2021;273:120806. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120806.

22. Lv J., Wang J., Zeng Y., Tian S., Wang F., Zhai Y., Zhou Q., Luo X., Zhang X., Liu B., Zhou C. In vitro chemical treatment of silk increases the expression of pro-inflammatory factors and facilitates degradation in rats. J Appl Biomater Funct Mater. 2024;22:1-10. doi: 10.1177/22808000231222704.

23. Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин 1 в физиологии и медицине. Пермский медицинский журнал. 2018;35(3):99-105. doi: 10.17816/pmj35399%105

24. Sevastianov V.I., Rosanova I.B., Vasin S.L., Nemets E.A., Vasilets V.N. Protein adsorption as bridge between the short-term and long-term blood compatibility of biomaterials. In: eds. Park K.D., Know I.C., Yui N., Park S.Y., Park K Biomaterials and drug delivery toward new millennium.. Seoul, Korea: Yan Rim Won Publ. Co., 2000. P. 497-515.

25. Прокудина Е. С., Сенокосова Е. А., Антонова Л. В., Кривкина Е.О., Великанова Е.А., Акентьева Т.Н., Глушкова Т.В., Матвеева В.Г., Кочергин Н.А. Новый тканеинженерный сосудистый матрикс на основе регенерированного фиброина шелка: исследование in vitro. Современные технологии в медицине. 2023;15(4):41-49. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04

REFERENCES

1. Guhathakurta S., Galla S. Progress in cardiovascular biomaterials. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2019;27(9):744-750. doi:10.1177/0218492319880424.

2. Ghanaati S., Orth C., Unger R.E., Barbeck M., Webber M.J., Motta A., Migliaresi C., James Kirkpatrick C. Fine-tuning scaffolds for tissue regeneration: effects of formic acid processing on tissue reaction to silk fibroin. J Tissue Eng Regen Med. 2010;4(6):464-72. doi: 10.1002/term.257.

3. 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.

4. Rezvova M.A., Ovcharenko E.A., Glushkova T.V., Kudryavtseva Yu.A., Barbarash L.S. Evaluation of calcification resistance of xenopericardium treated with polyhydroxy compounds. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2021;23(1):75-83. doi:10.15825/1995-1191-2021-1-75-83. (In Russian)

5. Kudryavtseva Y. A., Kanonykina A. Yu., Efremova N. A., Koshelev V. A. Biocompatibility and features of degradation of polymer anti-adjection membranes with antibacterial activity. Fundamental and Clinical Medicine. 2023;8(4):54-64. doi:10.23946/2500-0764-2023-8-4-54-64. (In Russian)

6. Khan G.M.A., Yilmaz N.D., Yilmaz K. Recent developments in biocomposites of Bombyx mori silk fibroin. In: editors V.K. Thakur, M.K. Thakur, M.R. Kessler Handbook of Composites from Renewable Materials. Scrivener Publishing LLC, 2017. P. 377-410.

7. Moreno-Tortolero R.O., Luo Y., Parmeggiani F., Skaer N., Walker R., Serpell L.C., Holland C., Davis S.A. Molecular organization of fibroin heavy chain and mechanism of fibre formation in Bombyx mori. Commun Biol. 2024;7(1):786. doi: 10.1038/s42003-024-06474-1.

8. Li S., Yu D., Ji H., Zhao B., Ji L., Leng X. In vivo degradation and neovascularization of silk fibroin implants monitored by multiple modes ultrasound for surgical applications. Biomed Eng Online. 2018;17(1):87. doi: 10.1186/s12938-018-0478-4.

9. Park S.H., Gil E.S., Kim H.J., Lee K., Kaplan D.L. Relationships between degradability of silk scaffolds and osteogenesis. Biomaterials. 2010;31(24):6162-6172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.04.028.

10. Horan R.L., Bramono D.S., Stanley J.R., Simmons Q., Chen J., Boepple H.E., Altman G.H. Biological and biomechanical assessment of a long-term bioresorbable silk-derived surgical mesh in an abdominal body wall defect model. Hernia. 2009;13(2):189-199. doi: 10.1007/s10029-008-0459-9.

11. Antonova L.V., Velikanova E.A., Senokosova E.A., Mukhamadiyarov R.A., Krivkina E.O., Koshelev V.A., Mironov A.V., Shabaev A.R., Sardin E.S., Prokudina E.S., Khanova M.Y., Barbarash L.S. Features of polyurethane matrix remodeling in sheep model experiments. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(4S):110-119. doi: 10.17802/2306- 1278-2023-12-4S-110-119. (In Russian)

12. Kiritani S., Kaneko J., Ito D., Morito M., Ishizawa T., Akamatsu N., Tanaka M., Iida T., Tanaka T., Tanaka R., Asakura T., Arita J., Hasegawa K. Silk fibroin vascular graft: a promising tissue-engineered scaffold material for abdominal venous system replacement. Sci Rep. 2020;10(1):21041. doi: 10.1038/s41598-020-78020-y.

13. Lu X., Zou H., Liao X., Xiong Y., Hu X., Cao J., Pan J., Li C., Zheng Y. Construction of PCL-collagen@PCL@ PCL-gelatin three-layer small diameter artificial vascular grafts by electrospinning. Biomed Mater. 2022;18(1):015008. doi: 10.1088/1748-605X/aca269.

14. Yang L., Wang X., Xiong M., Liu X., Luo S., Luo J., Wang Y. Electrospun silk fibroin/fibrin vascular scaffold with superior mechanical properties and biocompatibility for applications in tissue engineering. Sci Rep. 2024;14(1):3942. doi: 10.1038/s41598-024-54638-0.

15. Li S., Yu D., Ji H., Zhao B., Ji L., Leng X. In vivo degradation and neovascularization of silk fibroin implants monitored by multiple modes ultrasound for surgical applications. Biomed Eng Online. 2018;17(1):87. doi: 10.1186/s12938-018-0478-4.

16. Shaczkij A. I. Gidroliticheskaya degradaciya modificirovanny`x polimerny`x matriksov mediko-biologicheskogo naznacheniya. Uspexi v ximii i ximicheskoj texnologii. 2011;25(3(119)):55-59. (In Russian)

17. Cai L., Gao N., Sun T., Bi K., Chen X., Zhao X. Application of an ultrasound semi-quantitative assessment in the degradation of silk fibroin scaffolds in vivo. Biomed Eng Online. 2021;20(1):48. doi: 10.1186/s12938-021-00887-3.

18. Botes L., Laker L., Dohmen P.M., van den Heever J.J., Jordaan C.J., Lewies A., Smit F.E. Advantages of decellularized bovine pericardial scaffolds compared to glutaraldehyde fixed bovine pericardial patches demonstrated in a 180-day implant ovine study. Cell Tissue Bank. 2022;23(4):791-805. doi: 10.1007/s10561-021-09988-8.

19. Deutsch O., Bruehl F., Cleuziou J., Prinzing A., Schlitter A.M., Krane M., Lange R. Histological examination of explanted tissue-engineered bovine pericardium following heart valve repair. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2020;30(1):64-73. doi: 10.1093/icvts/ivz234.

20. Zhuravleva I.Y., Karpova E.V., Dokuchaeva A.A., Titov A.T., Timchenko T.P., Vasilieva M.B. Calcification of various bioprosthetic materials in rats: is it really different? Int J Mol Sci. 2023;24(8):7274. doi: 10.3390/ijms24087274.

21. Hernandez J.L., Park J., Yao S., Blakney A.K., Nguyen H.V., Katz B.H., Jensen J.T., Woodrow K.A. Effect of tissue microenvironment on fibrous capsule formation to biomaterial-coated implants. Biomaterials. 2021;273:120806. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120806.

22. Lv J., Wang J., Zeng Y., Tian S., Wang F., Zhai Y., Zhou Q., Luo X., Zhang X., Liu B., Zhou C. In vitro chemical treatment of silk increases the expression of pro-inflammatory factors and facilitates degradation in rats. J Appl Biomater Funct Mater. 2024;22:1-10. doi: 10.1177/22808000231222704.

23. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocitarny`j xemotaksicheskij protein 1 v fiziologii i medicine. Permskij medicinskij zhurnal. 2018;35(3):99-105. doi: 10.17816/pmj35399%105 (In Russian)

24. Sevastianov V.I., Rosanova I.B., Vasin S.L., Nemets E.A., Vasilets V.N. Protein adsorption as bridge between the short-term and long-term blood compatibility of biomaterials. In: eds. Park K.D., Know I.C., Yui N., Park S.Y., Park K Biomaterials and drug delivery toward new millennium.. Seoul, Korea: Yan Rim Won Publ. Co., 2000. P. 497-515.

25. Prokudina E.S., Senokosova E.A., Antonova L.V., Krivkina E.O., Velikanova E.A., Akentieva T.N., Glushkova T.V., Matveeva V.G., Kochergin N.A. New tissue-engineered vascular matrix based on regenerated silk fibroin: in vitro study. Sovremennye tehnologii v medicine 2023;15(4):41-49. doi: 10.17691/stm2023.15.4.04. (In Russian)

Для цитирования: *Прокудина Е.С., Антонова Л.В., Сенокосова Е.А., Кривкина Е.О., Синицкая А.В., Коломеец М.С., Кочергин Н.А. Исследование особенностей деградации, биосовместимости и кальцификации биоматериалов для сосудистой хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 138-149. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-138-149*

To cite: *Prokudina E.S., Antonova L.V., Senokosova E.A., Krivkina E.O., Sinitskaya A.V., Kolomeets M.S., Kochergin N.A. Study of degradation, biocompatibility and calcification characteristics of biomaterials for vascular surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 138-149. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-138-149*

УДК 616.13-77:577.11
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-150-158

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ МАТРИКС НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Е.А. Сенокосова, В.Г. Матвеева, М.Ю. Ханова, Е.О. Кривкина, А.В. Миронов, П.С. Онищенко, 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

• Отработан метод получения пористого нетканого материала на основе фиброина шелка. Изучены его структурные и физико-механические свойства. Установлено, что полученный материал по своим характеристикам схож с нативной артерией и поэтому имеет высокий потенциал в сосудистой тканевой инженерии.

Актуальность	Природный полимер фиброин шелка (ФШ), получаемый из коконов тутового шелкопряда, является перспективным биоматериалом. Возможность подбора методов тканевой инженерии позволяет получать 3D-каркасы на основе ФШ для изделий сердечно-сосудистого профиля.
Цель	Изготовить пористый матрикс на основе регенерированного ФШ и исследовать его структурные и физико-механические характеристики.
Материалы и методы	Шелк рафинировали в щелочном растворе с дальнейшим растворением в LiBr, диализом и лиофильной сушкой до получения губок. Матриксы на основе 15, 18 и 20% ФШ в гексафторизопропаноле изготавливали методом электроспиннинга. Формирование водонерастворимой структуры β-листа ФШ осуществляли инкубацией в этаноле, метаноле или изопропаноле. Изучали структуру поверхности и среза матриксов методом сканирующей электронной микроскопии. Оценили физико-механические характеристики на универсальной разрывной машине.
Результаты	Оптимальным для изготовления матриксов из 15% раствора ФШ явился следующий режим электроспиннинга: напряжение 20 кВ, скорость подачи раствора 1,0 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об/мин, игла 22 G, расстояние до коллектора 15 см, влажность 65%, температура в помещении 23 °С. Полученный матрикс состоял из волокон уплощенной формы шириной 4,84 (4,20; 5,47) мкм с малым количеством неглубоких пор диаметром 8, 65 (5,01; 11,13) мкм. В толще стенки матрикс содержал волокна диаметром 11,70 (10,04; 13,90) мкм, которые при своем переплетении формировали поры диаметром 4,89 (4,46; 6,05) мкм. Инкубация образцов в 70% этаноле позволила сформировать водорастворимую форму ФШ-матрикса, по физико-механическим свойствам максимально приближенного к аналогичным свойствам сонной артерии овцы.
Заключение	Разработан пористый 3D-матрикс на основе 15% ФШ с удовлетворительными структурными и физико-механическими характеристиками, схожими с параметрами нативных сосудов. Необходимо расширение исследований *in vitro* для детального изучения характеристик изготовленного материала и дальнейшего тестирования на моделях *in vivo*.

Ключевые слова Фиброин шёлка • Тканеинженерный матрикс • Электроспиннинг

Поступила в редакцию: *23.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *10.11.2024;* ***принята к печати:*** *15.12.2024*

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; 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

TISSUE ENGINEERED MATRIX BASED ON SILK FIBROIN FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

E.A. Senokosova, V.G. Matveeva, M.Yu. Khanova, E.O. Krivkina, A.V. Mironov, P.S. Onischenko, 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

• The article reports on the progress in the development of a method for producing porous nonwoven material based on silk fibroin, and the following study of its structural, physical, and mechanical properties. The findings indicate that the obtained material is similar in its characteristics to the native artery thus proving that silk fibroin has a high potential in vascular tissue engineering.

Background	Natural polymer – silk fibroin, obtained from silkworm cocoons, is a promising biomaterial. Tissue engineering has allowed us to obtain 3D-scaffolds based on silk fibroin for cardiovascular surgery.
Aim	To make a porous matrix based on regenerated silk fibroin (SF) and to study its characteristics *in vitro*.
Methods	Silk was refined in an alkaline solution with further dissolution in LiBr, dialysis and freeze drying to obtain sponges. Matrices based on 15%, 18% and 20% SF in hexafluoroisopropanol were manufactured by electrospinning. By incubation in ethanol, methanol or isopropanol the β-sheet of SF was made water-insoluble. The structure of the matrix surface and the cross-section were studied by scanning electron microscopy. Physical and mechanical characteristics were evaluated using a universal bursting strength tester.
Results	The optimal electrospinning parameters for 15% solution were as follows: needle 22 G; tip to collector 15 cm; voltage 20 kV; solution feed rate 1.0 mL/h; rotational speed of 200 rpm; humidity 65% and room temperature 23 °C. The obtained matrix had "flat fibers" with a width of 4.84 (4.20; 5.47) microns and a small number of shallow pores with a diameter of 8.65 (5.01; 11.13) microns. The walls of the matrix consisted of fibers with a diameter of 11.70 (10.04; 13.90) microns with a large number of pores with a diameter of 4.89 (4.46; 6.05) microns. Incubation of samples in 70% ethanol allowed us to form a non-water-soluble form of the SF matrix that has physical and mechanical characteristics comparable to sheep carotid arteries.
Conclusion	We have developed a porous 3D matrix based on 15% silk fibroin with satisfactory structural, physical and mechanical characteristics. It is necessary to further conduct *in vitro* studies to fully understand the characteristics of the manufactured material for further testing on *in vivo* models.

Keywords Silk fibroin • Tissue-engineered matrix • Electrospinning

Received: *23.10.2024;* ***received in revised form:*** *10.11.2024;* ***accepted:*** *15.12.2024*

Список сокращений

ФШ – фиброин шелка

Введение

Фиброин шелка (ФШ) представляет собой фибриллярный белок, производимый некоторыми насекомыми и паукообразными. Наиболее доступное сырье для выделения ФШ – коконы тутового шелкопряда (*Bombyx mori*). ФШ является перспективным природным материалом с регулируемыми физико-механическими характеристиками и сроком биоразложения [1, 2]. Использование ФШ в качестве биоматериала в тканевой инженерии началось с середины 1990-х гг. [3]. ФШ обладает рядом преимуществ в сравнении с другими биоматериалами на основе белка, полученными из тканей алло- или ксеногенного происхождения, которые имеют вы-

сокий риск заражения и требуют дорогостоящей обработки [4]. Очистка шелкового волокна зачастую проводится с помощью несложного процесса рафинирования на основе раствора щелочи или ферментативной обработки и позволяет получить исходный материал для биоматериалов, не содержащих иммуногенного серицина и клеточных элементов [5, 6]. Еще одним преимуществом ФШ является экономическая эффективность в силу развитой инфраструктуры переработки в текстильной промышленности, в том числе при производстве шелка [7].

Фиброин шелка *B. mori* состоит из тяжелой H-цепи (325–390 кДа) и легкой L-цепи (~25 кДа), соединенных дисульфидной связью на C-конце, а также гликопротеина P 25 (~25 кДа) [8]. Гидрофобные H-цепи содержат последовательность (Gly-Ala-GIy-AIa-GIy-Ser)n, которая образует антипараллельные β-листы (нанокристаллы) и придает прочность. Гидрофильные L-цепи отвечают за эластичность. H- и L-цепи связаны дисульфидной связью. Также входящий в состав белок P 25 играет значительную роль в поддержании целостности молекулярного комплекса. H-цепь, L-цепь и P 25 находятся в соотношении 6:6:1 [9].

Первичная и в особенности вторичная структура и иерархическая организация ФШ определяют многие свойства получаемого на его основе биоматериала. В PubMed с 2007 г. отмечен неуклонный рост публикаций, посвященных ФШ-материалам для создания новых медицинских изделий [10]. Разнообразные подходы к изготовлению ФШ-материалов, такие как электроспиннинг и биопринтинг, позволяют получать пористые 3D-конструкции, подходящие для конструирования протезов сосудов, требующих высокой прочности, биосовместимости, биодоступности и гемосовместимости [11–14]. Однако высокая вариативность как способа изготовления ФШ-матрицы, так и дальнейшей физико-химической обработки увеличивает сложность работы с ФШ, связанную с контролем качества и необходимых свойств для решения поставленных перед материалом задач.

В настоящем исследовании сообщается о поэтапном выборе методов работы с ФШ для получения кандидатного материала, подходящего для изготовления изделий сердечно-сосудистого профиля.

Цель исследования – изготовить пористый матрикс на основе регенерированного фиброина шелка и исследовать его структурные и физико-механические характеристики.

Материалы и методы

Выделение фиброина шелка

Фиброин шелка выделяли из коконов тутового шелкопряда (*B. mori*). Коконы очищали и разрезали на кусочки не более 1 см в любом направлении. После кипятили в 0,02M Na_2CO_3 (ООО «Михайловский завод химических реактивов», Барнаул, Россия) в течение 30 мин дважды с тщательной промывкой dH_2O после кипячений. Далее волокна ФШ высушивали при комнатной температуре не менее 12 ч. На следующем этапе ФШ растворяли в 9,3 M LiBr (ООО «Завод редких металлов», Россия) при 60 °C и проводили диализ MwCO 3500 D (BS-QT-022, Biosharp, Китай) против dH_2O 2 сут. Водный ФШ центрифугировали при 12 700 g 4 °C 20 мин дважды на ультрацентрифуге Microfuge 20R (Beckman Coulter, США). После раствор разливали в формы, замораживали при –60 °C и лиофилизировали (FreeZone Benchtop Freeze Dryer, США). Концентрацию раствора ФШ высчитали по следующей формуле в 8 повторах:

$$C = 100 \times M / V,$$ где

C – концентрация фиброина шелка (%, масса/объем); M – сухая масса фиброина шелка (г);
V – объем фиброина шелка до лиофилизации (мл).

Электроспиннинг

Растворы для электроспиннинга 15, 18 и 20% (w\v) готовили на 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропаноле (Sigma-Aldrich, США) и муравьиной кислоте (АО «База №1 Химреактивов», Россия). Комбинации режимов электроспиннинга складывались из параметров, представленных в *таблице*.

Изготовленные матриксы подвергали инкубации в следующих спиртах: этаноле (ОАО «Кемеровская фармацевтическая фабрика», Россия), изопропаноле или метаноле (АО «Вектон», Россия) в смесях с водой 50/50, 90/10 и в заводских концентрациях 70% для этанола и 98% для всех спиртов.

Сканирующая электронная микроскопия

Оценку структуры поверхности матриксов проводили на сканирующем электронном микроскопе S-3400N (Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума при ускоряющем напряжении 10 кВ. Перед исследованием образцы матриксов размером 0,5 ×

Режимы электроспиннинга
Electrospinning modes

Размер иглы / Needle Size	Расстояние до коллектора, см / Distance to the collector, cm	Напряжение, кВ / Voltage, kV	Скорость подачи раствора, мл/ч / The rate of solution supply, mL/h	Скорость вращения коллектора, об/мин / Collector rotation speed, rpm	Время отчистки иглы, сек. / Needle cleaning time, seconds
18G; 22G	10; 15	20; 23; 25	0,5; 1; 2; 3; 4	200	30

0,5 см подвергали золото-палладиевому напылению с получением покрытия толщиной 15 нм с использованием системы для напыления EM ACE200 (Leica Microsystems GmbH, Германия).

Физико-механические испытания

Оценку физико-механических свойств матриксов проводили в соответствии с ГОСТ 270-75 в условиях одноосного растяжения на универсальной испытательной машине серии Z (Zwick/Roell, Германия) с использованием датчика с номинальной силой 50 Н, скорость перемещения траверсы при испытании – 50 мм/мин. Вырубка образцов осуществлялась в продольном и поперечном направлениях. Оценивали прочность материала по максимальному напряжению при растяжении образцов (МРа) и силе, приложенной к образцу до начала его разрушения (Fmax, Н), упруго-деформативным свойствам по относительному удлинению (%) и модулю Юнга (МПа). Группой сравнения выступила грудная артерия человека (*A. mammaria interna*).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов и построение графиков выполняли в программе Prism 7. Данные представлены в виде медианы и квартильного размаха

(Me (Q1; Q3)) или M ± SD. Нормальность распределения в выборках оценивали по критерию Шапиро – Уилка. Статистически значимые различия между двумя независимыми группами анализировали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение между несколькими группами проведено критерием Краскела – Уоллиса с коррекцией результатов с учетом множественности сравнения критерием Данна. Статистически значимыми различия принимали при $p < 0,05$ во всех тестах. Схема выделения ФШ создана на сайте BioRender.com.

Результаты

Нами проведена работа по адаптации протокола выделения ФШ, представленного L. Yu-Ting с соавт. [15]. Краткая схема выделения ФШ приведена на рис. 1.

Конечным продуктом данного вида выделения явились лиофилизированные ФШ-губки. Концентрация полученного нами водного раствора ФШ составила 6,07 ± 0,56%, что согласуется с данными L. Yu-Ting с соавт. [15].

Для приготовления растворов для электроспиннинга использовали активно применяемый гексафлюроизопропанол [16–18]. Изготовление матриксов методом электроспиннинга начинали с растворов ФШ с увеличенной вязкостью 20% (w\v) с последующим понижением концентрации.

Только при двух режимах из раствора 20% ФШ в HFP начинался процесс электропрядения: 1) игла 18 G: расстояние до коллектора 15 см, напряжение 20 кВ; скорость подачи раствора 4,0 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об/мин; 2) игла 18 G: расстояние до коллектора 15 см, напряжение 23 кВ, скорость подачи раствора 3,0 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об/мин. Удалось стабилизировать формирование мононити из полимерного раствора, однако уже через 15 сек. раствор застывал на игле. При снижении концентрации раствора ФШ до 18% процесс также не был успешен. Снижение концентрации раствора до 15% позволило создать ФШ-матрикс при следующих параметрах: игла 22 G, расстояние до коллектора 15 см, напряжение 20 кВ, скорость подачи раствора 1,0 мл/ч, скорость вращения коллектора 200 об/мин, влажность 65% и температура помещения 23 °С (рис. 2).

Сканирующая электронная микроскопия проведена со среза и внутренней поверхности всех видов матриксов.

На рис. 3 представлены изображения, полученные методом сканирующей электронной микроскопии, разделенные по локациям: внутренняя поверхность и срез. Электроспиннинг 15% раствора ФШ позволил получить матрикс из переплетенных волокон, без капель. Серицин при неудовлетворительном рафинировании оставался на волокнах в виде белых точек (рис. 3). На наших образцах таких

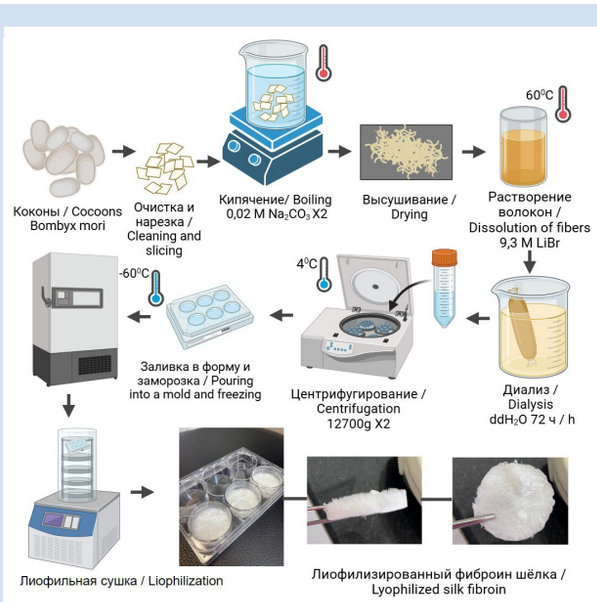


Рисунок 1. Схема выделения фиброина шелка из коконов тутового шелкопряда
Figure 1. The scheme of silk fibroin extraction from Bombyx mori cocoons



Рисунок 2. Макрофотография матрикса на основе 15% фиброина шелка
Figure 2. Macrophoto of the 15% silk fibroin matrix

включений не обнаружено. Инкубация в различных спиртах не привела к визуальному изменению волокон относительно необработанного ФШ-матрикса, обработанные образцы также не различались.

Внутренняя поверхность отличалась «плоскими» волокнами шириной 4,84 (4,20; 5,47) мкм, тесно переплетенными между собой, с малым количеством неглубоких пор диаметром 8,65 (5,01; 11,13) мкм со спаянными зонами (рис. 4). На срезе же видны объемные волокна диаметром 11,70 (10,04; 13,90) мкм без крупных спаек, большое количество объемных пор диаметром 4,89 (4,46; 6,05) мкм с поперечными спайками с образованием центра до 9,1 мкм и продольными – с образованием утолщения до 11,1 мкм.

Отмечено, что матриксы после обработки спиртами и высушивания деформировались, теряя изначальные мягкость и эластичность, которые, тем не менее, возвращались при вымачивании матриксов в физиологическом растворе или воде. Поэтому мы оценили физико-механические свойства как высушенных, так и невысушенных образцов. Формирующийся при инкубации в спиртах баланс β-листов и аморфных α-витков важен для адекватных физико-механических характеристик, однако помимо вида спирта значимым параметром в данном процессе выступает время инкубации. В данное тестирование вошли 15% ФШ-матриксы, инкубированные в течение 10 или 20 мин в наиболее часто используемых спиртах для формирования β-листов фиброина – метаноле разной концентрации и 70% этаноле.

Высушивание ФШ-образцов, обработанных 50% метанолом, привело к значимому увеличению жесткости ($p < 0,05$) и прочности ($p < 0,05$) материала в сравнении с сонной артерией овцы и невысушенными до тестирования образцами (рис. 5). Стоит отметить, что при погружении ФШ-матрикса в смесь метанола и воды (50/50) было сложно добиться равномерного и одномоментного смачивания: образец стихийно менял форму, при последующей сушке сильно скручивался, деформировался, после повторного смачивания физиологическим раствором сложно расправлялся, становился стекловидным и более жестким на ощупь. Однако и без высушивания данная обработка наиболее значимо повлияла на физико-механические свойства ФШ-матрикса: статистически значимо (в 4,25 раза) снизилась эластичность в сравнении с артерией ($p < 0,05$).

Использование чистого метанола и дальнейшее высушивание образцов приводило к увеличению жесткости ФШ в сравнении с артерией в 6 раз ($p < 0,05$), снижению эластических в 1,7 раза и прочностных свойств в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Не выявлено статистически значимых отличий от параметров сонной артерии овцы при обработке SF-матриксов 90% метанолом и 70% этанолом. Однако наиболее идентичные показатели по каждому исследуемому параметру независимо от экспозиции и состояния (влажный или сухой) продемонстрировали ФШ-матриксы, обработанные 70% этанолом.

Обсуждение

Необходимым условием создания нового биоматериала должен быть тщательный подбор материалов и методов с оценкой успешности на каждом

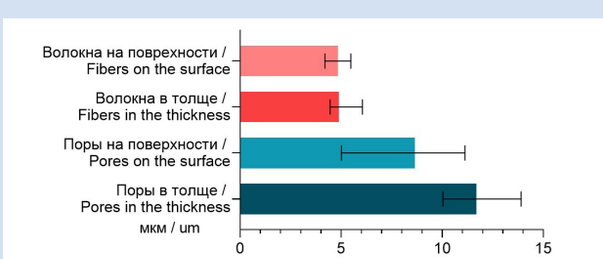


Рисунок 4. Диаметр волокон и пор ФШ-матрикса
Figure 4. Diameter of fibers and pores of the SF-matrix

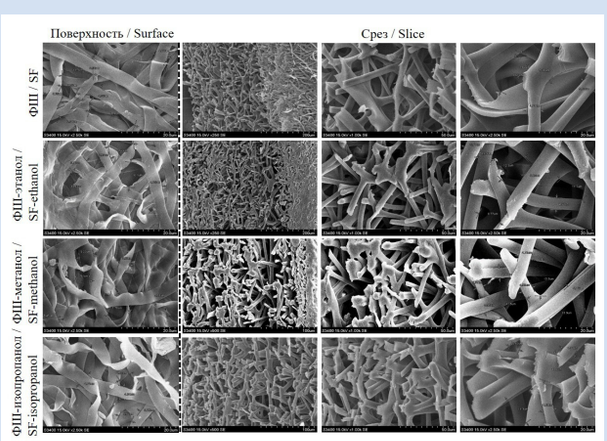


Рисунок 3. Сканирующая электронная микроскопия ФШ-матриксов, инкубированных в 98% спиртах
Figure 3. Scanning electron microscopy of silk fibroin matrices after incubation in 98% alcohols

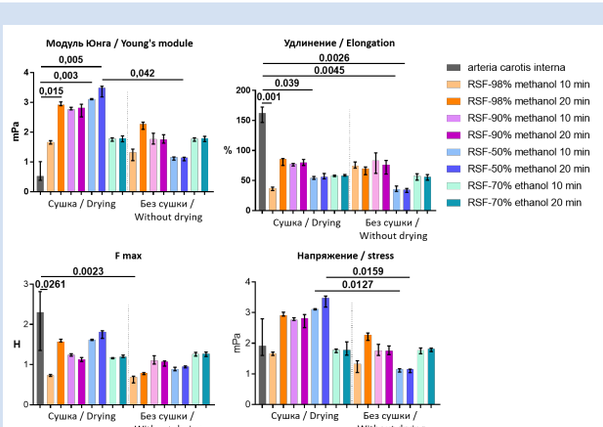


Рисунок 5. Физико-механически характеристики ФШ-матриксов
Figure 5. Physical and mechanical characteristics of SF-matrixes

этапе. Согласно представленным в литературе данным, при разработке ФШ-матрикса необходимо учитывать множество переменных, в частности особенности материалов и методов, модель приборов, а также микроклимат лаборатории с электроспиннингом. В представленном нами исследовании использованы разные концентрации ФШ, растворители, спирты для формирования нерастворимой формы ФШ, оценены морфология и физико-механические характеристики нетканых матриксов. Адаптация протокола выделения ФШ включала удвоенный этап рафинирования ФШ от серицина. Сообщается, что волокна ФШ повреждаются при нагреве выше 120 °C , температура кипения нашего щелочного раствора не превышала 96 °C [19]. Для приготовления раствора для электроспиннинга был выбран гексафлюроизопропанол, так как подобные каркасы обладали более длительным сроком деградации [20]. Подбор режима электроспиннинга позволил получить пористый 3D-матрикс на основе 15% ФШ-раствора, лишенный «бусин», без применения синтетического полимера полиэтиленоксида, часто используемого в качестве компонента, который контролирует диаметр волокон в материале [21, 22]. Определен наиболее предпочтительный способ получения водонерастворимой формы ФШ – инкубация в 70% этаноле, которая в отличие от наиболее активно применяемого метанола значимо не повлияла на физико-механические характеристики материала. Этанол доступнее и безопаснее метанола, возможны одновременная стерилизация образцов и дальнейшая работа как с сухим, так и влажным материалом на основе ФШ [23, 24]. Дальнейшие исследования 15% ФШ с использованием гексафлюроизопропанола будут в частности направлены на изучение матриксных свойств, гемосовместимости и белковой адсорбции.

Заключение

Фиброин шелка обладает уникальными свойствами, которые делают его перспективным биоматериалом для создания изделий сердечно-сосудистого профиля. Доказана возможность получения пористого 3D-матрикса с удовлетворительными структурными и физико-механическим характеристиками.

Конфликт интересов

Е.А. Сенокосова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Г. Матвеева заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Ханова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.О. Кривкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Миронов заявляет об отсутствии конфликта интересов. П.С. Онищенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.А. Мухамадияров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.В. Антонова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность Леониду Семеновичу Барбарашу за поддержку и наставничество в ходе проведения исследования.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук № 2022_3 «Разработка тканеинженерного сосудистого протеза малого диаметра с усиленным внешним слоем, проангиогенными факторами, атромбогенным лекарственным покрытием и оценка его эффективности на модели овцы».

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

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

Author Information Form

Senokosova Evgenia A., PhD, Researcher at the Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9430-937X

Matveeva Vera G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of 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

Кривкина Евгения Олеговна, 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** 0000-0002-2500-2147

Krivkina Evgenia O., 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** 0000-0002-2500-2147

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

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

Онищенко Павел Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной медицины федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

Onischchenko Pavel S., Junior Researcher at the Laboratory of New Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2404-2873

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

Mukhamadiyarov Rinat A., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5558-3229

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fang G., Sapru S., Behera S., Yao J., Shao Z., Kundu S.C., Chen X. Exploration of the tight structural-mechanical relationship in mulberry and non-mulberry silkworm silks. J Mater Chem B. 2016; 4(24):4337-4347. doi:10.1039/c6tb01049k.

2. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. Int J Mol Sci. 2021; 22(3):1499. doi:10.3390/ijms22031499.

3. Holland C., Numata K., Rnjak-Kovacina J., Seib F.P. The Biomedical Use of Silk: Past, Present, Future. Adv Healthc Mater. 2019; 8(1):e1800465. doi:10.1002/adhm.201800465.

4. Cheng G., Davoudi Z., Xing X., Yu X., Cheng X., Li Z., Deng H., Wang Q. Advanced Silk Fibroin Biomaterials for Cartilage Regeneration. ACS Biomater Sci Eng. 2018;4(8):2704-2715. doi:10.1021/acsbiomaterials.8b00150.

5. Sahu N., Pal S., Sapru S., Kundu J., Talukdar S., Singh N.I., Yao J., Kundu S.C. Non-Mulberry and Mulberry Silk Protein Sericins as Potential Media Supplement for Animal Cell Culture. Biomed Res Int. 2016; 2016:7461041. doi:10.1155/2016/7461041.

6. Rockwood D.N., Preda R.C., Yücel T., Wang X., Lovett M.L., Kaplan D.L. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. Nat Protoc. 2011; 22;6(10):1612-31. doi:10.1038/nprot.2011.379.

7. Food and Agriculture Organization of the Unied nations [internet]. Available at: http://fao.org (accessed 15.10.2023).

8. Qi Y., Wang H., Wei K., Yang Y., Zheng R.Y., Kim I.S., Zhang K.Q. A Review of Structure Construction of Silk Fibroin Biomaterials from Single Structures to Multi-Level Structures. Int J Mol Sci. 2017;18(3):237. doi:10.3390/ijms18030237.

9. Inoue S., Tanaka K., Arisaka F., Kimura S., Ohtomo K., Mizuno S. Silk fibroin of Bombyx mori is secreted, assembling a high molecular mass elementary unit consisting of H-chain, L-chain, and P25, with a 6:6:1 molar ratio. J Biol Chem. 2000;275(51):40517-28. doi:10.1074/jbc.M006897200.

10. Melke J., Midha S., Ghosh S., Ito K., Hofmann S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering. Acta Biomater. 2016;31:1-16. doi:10.1016/j.actbio.2015.09.005.

11. Антонова Л.В., Кривкина Е.О., Резвова М.А., Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Клышников К.Ю., Овчаренко Е.А., Кудрявцева Ю.А., Барбараш Л.С. Биодеградируемый сосудистый протез с армирующим внешним каркасом. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):87-97. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97.

12. Durán-Rey D., Brito-Pereira R., Ribeiro C., Ribeiro S., Sánchez-Margallo J.A., Crisóstomo V., Irastorza I., Silván U., Lanceros-Méndez S., Sánchez-Margallo F.M. Development of Silk Fibroin Scaffolds for Vascular Repair. Biomacromolecules. 2023;24(3):1121-1130. doi:10.1021/acs.biomac.2c01124.

13. Settembrini A., Buongiovanni G., Settembrini P., Alessandrino A., Freddi G., Vettor G., Martelli E. In-vivo evaluation of silk fibroin small-diameter vascular grafts: state of art of preclinical studies and animal models. Front Surg. 2023;10:1090565. doi: 10.3389/fsurg.2023.1090565.

14. Dingle Y.L., Bonzanni M., Liaudanskaya V., Nieland T.J.F., Kaplan D.L. Integrated functional neuronal network analysis of 3D silk-collagen scaffold-based mouse cortical culture. STAR Protoc. 2021;2(1):100292. doi:10.1016/j.xpro.2020.100292.

15. Chen Y., Yang W., Wang W., Zhang M., Li M. Bombyx mori Silk Fibroin Scaffolds with Antheraea pernyi Silk Fibroin Micro/Nano Fibers for Promoting EA. hy926 Cell Proliferation. Materials (Basel). 2017;10(10):1153. doi:10.3390/ma10101153.

16. Zhao H., Ren X., Zhang Y., Huang L. Influence of self-assembly regenerated silk fibroin nanofibers on the properties of electrospun materials. Biomed Mater Eng. 2015;26(1):S89-94. doi:10.3233/BME-151293.

17. Roblin N.V., DeBari M.K., Shefter S.L., Iizuka E., Abbott R.D. Development of a More Environmentally Friendly Silk Fibroin Scaffold for Soft Tissue Applications. J Funct Biomater. 2023;14(4):230. doi:10.3390/jfb14040230.

18. Furuzono T., Kishida A., Tanaka J.. Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(gamma-methacryloxypropyl trimethoxysilane)grafted silk fibroin fibers through chemical bonding. J Mater Sci Mater Med. 2004;15(1):19-23. doi:/10.1023/b:jmsm.0000010093.39298.5a.

19. Patil P.P., Reagan M.R., Bohara R.A. Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings. Int J Biol Macromol. 2020; 164:4613-4627. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.041.

20. Bosio V.E., Brown J., Rodriguez M.J., Kaplan D.L. Biodegradable Porous Silk Microtubes for Tissue Vascularization. J Mater Chem B. 2017;5(6):1227-1235. doi:10.1039/C6TB02712A.

21. Aytemiz D., Fukuda Y., Higuchi A., Asano A., Nakazawa C.T., Kameda T., Yoshioka T., Nakazawa Y. Compatibility Evaluation of Non-Woven Sheet Composite of Silk Fibroin and Polyurethane in the Wet State. Polymers (Basel). 2018;10(8):874. doi:10.3390/polym10080874.

22. Wang Y., Blasioli D.J., Kim H.J., Kim H.S., Kaplan D.L. Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes. Biomaterials. 2006;27(25):4434-42. do:10.1016/j.biomaterials.2006.03.050.

23. Zhao M., Qi Z., Tao X., Newkirk C., Hu X., Lu S. Chemical, Thermal, Time, and Enzymatic Stability of Silk Materials with Silk I Structure. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4136. https://doi:10.3390/ijms22084136.

REFERENCES

1. Fang G., Sapru S., Behera S., Yao J., Shao Z., Kundu S.C., Chen X. Exploration of the tight structural-mechanical relationship in mulberry and non-mulberry silkworm silks. J Mater Chem B. 2016; 4(24):4337-4347. doi:10.1039/c6tb01049k.

2. Sun W., Gregory D.A., Tomeh M.A., Zhao X. Silk Fibroin as a Functional Biomaterial for Tissue Engineering. Int J Mol Sci. 2021; 22(3):1499. doi:10.3390/ijms22031499.

3. Holland C., Numata K., Rnjak-Kovacina J., Seib F.P. The Biomedical Use of Silk: Past, Present, Future. Adv Healthc Mater. 2019; 8(1):e1800465. doi:10.1002/adhm.201800465.

4. Cheng G., Davoudi Z., Xing X., Yu X., Cheng X., Li Z., Deng H., Wang Q. Advanced Silk Fibroin Biomaterials for Cartilage Regeneration. ACS Biomater Sci Eng. 2018;4(8):2704-2715. doi:10.1021/acsbiomaterials.8b00150.

5. Sahu N., Pal S., Sapru S., Kundu J., Talukdar S., Singh N.I., Yao J., Kundu S.C. Non-Mulberry and Mulberry Silk Protein Sericins as Potential Media Supplement for Animal Cell Culture. Biomed Res Int. 2016; 2016:7461041. doi:10.1155/2016/7461041.

6. Rockwood D.N., Preda R.C., Yücel T., Wang X., Lovett M.L., Kaplan D.L. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. Nat Protoc. 2011; 22;6(10):1612-31. doi:10.1038/nprot.2011.379.

7. Food and Agriculture Organization of the Unied nations [internet]. Available at: http://fao.org (accessed 15.10.2023).

8. Qi Y., Wang H., Wei K., Yang Y., Zheng R.Y., Kim I.S., Zhang K.Q. A Review of Structure Construction of Silk Fibroin Biomaterials from Single Structures to Multi-Level Structures. Int J Mol Sci. 2017;18(3):237. doi:10.3390/ijms18030237.

9. Inoue S., Tanaka K., Arisaka F., Kimura S., Ohtomo K., Mizuno S. Silk fibroin of Bombyx mori is secreted, assembling

a high molecular mass elementary unit consisting of H-chain, L-chain, and P25, with a 6:6:1 molar ratio. J Biol Chem. 2000;275(51):40517-28. doi:10.1074/jbc.M006897200.

10. Melke J., Midha S., Ghosh S., Ito K., Hofmann S. Silk fibroin as biomaterial for bone tissue engineering. Acta Biomater. 2016;31:1-16. doi:10.1016/j.actbio.2015.09.005.

11. Antonova L.V., Krivkina E.O., Rezvova M.A., Sevost'yanova V.V., Mironov A.V., Glushkova T.V., Klyshnikov K.Yu., Ovcharenko E.A., Kudryavceva Yu.A., Barbarash L.S. Biodegradable vascular graft reinforced with a biodegradable sheath. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(2):87-97. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-2-87-97. (In Russian)

12. Durán-Rey D., Brito-Pereira R., Ribeiro C., Ribeiro S., Sánchez-Margallo J.A., Crisóstomo V., Irastorza I., Silván U., Lanceros-Méndez S., Sánchez-Margallo F.M. Development of Silk Fibroin Scaffolds for Vascular Repair. Biomacromolecules. 2023;24(3):1121-1130. doi:10.1021/acs.biomac.2c01124.

13. Settembrini A., Buongiovanni G., Settembrini P., Alessandrino A., Freddi G., Vettor G., Martelli E. In-vivo evaluation of silk fibroin small-diameter vascular grafts: state of art of preclinical studies and animal models. Front Surg. 2023;10:1090565. doi: 10.3389/fsurg.2023.1090565.

14. Dingle Y.L., Bonzanni M., Liaudanskaya V., Nieland T.J.F., Kaplan D.L. Integrated functional neuronal network analysis of 3D silk-collagen scaffold-based mouse cortical culture. STAR Protoc. 2021;2(1):100292. doi:10.1016/j.xpro.2020.100292.

15. Chen Y., Yang W., Wang W., Zhang M., Li M. Bombyx mori Silk Fibroin Scaffolds with Antheraea pernyi Silk Fibroin Micro/Nano Fibers for Promoting EA. hy926 Cell Proliferation. Materials (Basel). 2017;10(10):1153. doi:10.3390/ma10101153.

16. Zhao H., Ren X., Zhang Y., Huang L. Influence of self-assembly regenerated silk fibroin nanofibers on the properties of electrospun materials. Biomed Mater Eng. 2015;26(1):S89-94. doi:10.3233/BME-151293.

17. Roblin N.V., DeBari M.K., Shefter S.L., Iizuka E., Abbott R.D. Development of a More Environmentally Friendly Silk Fibroin Scaffold for Soft Tissue Applications. J Funct Biomater. 2023;14(4):230. doi:10.3390/jfb14040230.

18. Furuzono T., Kishida A., Tanaka J.. Nano-scaled hydroxyapatite/polymer composite I. Coating of sintered hydroxyapatite particles on poly(gamma-methacryloxypropyl trimethoxysilane)grafted silk fibroin fibers through chemical bonding. J Mater Sci Mater Med. 2004;15(1):19-23. doi:/10.1023/b:jmsm.0000010093.39298.5a.

19. Patil P.P., Reagan M.R., Bohara R.A. Silk fibroin and silk-based biomaterial derivatives for ideal wound dressings. Int J Biol Macromol. 2020; 164:4613-4627. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.041.

20. Bosio V.E., Brown J., Rodriguez M.J., Kaplan D.L. Biodegradable Porous Silk Microtubes for Tissue Vascularization. J Mater Chem B. 2017;5(6):1227-1235. doi:10.1039/C6TB02712A.

21. Aytemiz D., Fukuda Y., Higuchi A., Asano A., Nakazawa C.T., Kameda T., Yoshioka T., Nakazawa Y. Compatibility Evaluation of Non-Woven Sheet Composite of Silk Fibroin and Polyurethane in the Wet State. Polymers (Basel). 2018;10(8):874. doi:10.3390/polym10080874.

22. Wang Y., Blasioli D.J., Kim H.J., Kim H.S., Kaplan D.L. Cartilage tissue engineering with silk scaffolds and human articular chondrocytes. Biomaterials. 2006;27(25):4434-42. do:10.1016/j.biomaterials.2006.03.050.

23. Zhao M., Qi Z., Tao X., Newkirk C., Hu X., Lu S. Chemical, Thermal, Time, and Enzymatic Stability of Silk Materials with Silk I Structure. Int J Mol Sci. 2021;22(8):4136. https://doi:10.3390/ijms22084136.

Для цитирования: *Сенокосова Е.А., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Миронов А.В., Онищенко П.С., Мухамадияров Р.А., Антонова Л.В. Тканеинженерный матрикс на основе фиброина шелка для сердечно-сосудистой хирургии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 150-158. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-150-158*

To cite: *Senokosova E.A., Matveeva V.G., Khanova M.Yu., Krivkina E.O., Mironov A.V., Onischenko P.S., Mukhamadiyarov R.A., Antonova L.V. Tissue engineered matrix based on silk fibroin for cardiovascular surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases.2024;13(4S): 150-158. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-150-158*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-159-167

ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА

А.А. Иванова[1], А.М. Нестерец[1], В.Н. Максимов[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; [2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091

Основные положения

• В обзоре представлены актуальные российские и зарубежные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и факторах риска внезапной сердечной смерти.

Резюме

Россия продолжает оставаться в списке стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Внезапная сердечная смерть является актуальной и значимой проблемой современной медицины, что связано с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и высокой долей внезапной сердечной смерти в структуре смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. В зоне риска находятся преимущественно мужчины среднего (работоспособного) возраста, что делает внезапную сердечную смерть еще и социально-экономической проблемой. При этом вопрос диагностики предрасположенности к внезапной сердечной смерти остается нерешенным и важным, так как большое количество лиц, умерших внезапной сердечной смертью, не имели диагностированного сердечно-сосудистого заболевания. Обзор посвящен современным исследованиям и актуальным представлениям об эпидемиологии, этиологии, патогенезе и факторах риска внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова Внезапная сердечная смерть • Эпидемиология • Этиология • Патогенез • Фактор риска

Поступила в редакцию: *13.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *19.10.2024;* ***принята к печати:*** *05.11.2024*

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

SUDDEN CARDIAC DEATH: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND RISK FACTORS

A.A. Ivanova[1], A.M. Nesterec[1], V.N. Maksimov[1, 2]

[1] Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences", 175/1, B.Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; [2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 52, Krasnyj prospekt, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

Highlights

• The review presents modern available data on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and risk factors for sudden cardiac death.

Abstract

Russia remains one of the leading countries regarding high mortality from cardiovascular diseases. Sudden cardiac death is an urgent and significant issue in modern medicine, it is associated with a high prevalence of cardiovascular diseasesand a large number of sudden cardiac deaths in the overall mortality rate

Для корреспонденции: *Анастасия Андреевна Иванова, ivanova_a_a@mail.ru; адрес: ул. Б. Богаткова 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089*
Corresponding author: *Anastasia A. Ivanova, ivanova_a_a@mail.ru; address: 175/1, B.Bogatkova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630089*

from cardiovascular pathologies. Middle-aged (working-age) men are predominately at risk, thus making sudden cardiac death a socio-economic issue as well. At the same time, the issue of detecting predisposition to sudden cardiac death remains unresolved and urgent, since a large number of people who passed away due to sudden cardiac death were not diagnosed with cardiovascular disease. The review is devoted to modern research and current ideas about the epidemiology, etiology, pathogenesis and risk factors for sudden cardiac death.

Keywords Sudden cardiac death • Epidemiology • Etiology • Pathogenesis • Risk factor

Received: *13.09.2024;* ***received in revised form:*** *19.10.2024;* ***accepted:*** *05.11.2024*

Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть
ИБС – ишемическая болезнь сердца
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

Эпидемиология внезапной сердечной смерти

Внезапная сердечная смерть (ВСС) – неожиданная, нетравматическая смерть, наступившая в течение часа с момента появления симптомов (24 ч при отсутствии свидетелей смерти), причиной которой является потенциально смертельное врожденное, диагностированное при жизни или посмертно заболевание сердца или нарушение ритма [1].

По некоторым данным, ВСС составляет 13–20% всех смертей в мире и до 40% всех смертей по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Считается, что ежегодно в мире около 4–5 млн человек умирают внезапной сердечной смертью (ВСС), в США – более 400 тыс. человек, а в Европе – 350–700 тыс. человек [4–6]. В 2010 г. из 54 028 смертей в Дании 6 867 (13%) были категорированы как ВСС (9% определенная ВСС, 23% вероятная ВСС, 68% возможная ВСС). Коэффициент смертности для определенной ВСС составил 11 случаев на 100 тыс. населения в год [7].

В Российской Федерации в официальных источниках статистической информации данные о частоте ВСС отсутствуют [2]. Согласно регистру «ГЕРМИНА» (417 740 человек в возрасте 25–64 лет из пяти крупных районов Брянской области и г. Брянска за 2012 г.), частота ВСС среди трудоспособного населения Брянской области составляет 25,4 на 100 тыс. человек [8]. В 2015 г. были проанализированы данные Росстата по смертности населения регионов РФ с целью оценить вклад ВСС (код I46.1) в структуру смертности. Нестандартизованный показатель смерти для ВСС в РФ составил 1,4 на 100 тыс. человек, максимальные показатели зарегистрированы в Чукотском автономном округе (19,63), Рязанской области (10,2) и Алтайском крае (9,95), минимальные – в Республике Крым (0,04), Санкт-Петербурге (0,05) и Красноярском крае (0,06). Подобные различия в показателях смертности по регионам, по мнению авторов, связаны с отсутствием четких критериев для использования кода I46.1, ошибками медицинской документации, гипердиагностированностью или недостаточной диагностированностью ВСС [9]. В Забайкальском крае проанализированы данные регистра внезапной сердечной смертности населения («ЗОДИАК»). Ретроспективное исследование проведено на базе бюро судебно-медицинской экспертизы, проанализированы протоколы вскрытия трупов за 2017–2019 г. Так как данные катамнеза были ограничены, то к ВСС отнесли все случаи смерти по причине ССЗ. Проанализировано 2 211 протоколов, которые, по мнению исследователей, соответствуют критериям ВСС. Среди всех умерших ненасильственной смертью, включенных в анализ (7 612 человек за 3 года), 1,89% зарегистрированы как умершие ВСС (код I46.1 по МКБ-10). Авторы указывают, что в целом по Забайкальскому краю за трехлетний период зарегистрировано 914 случаев ВСС (I46.1), что практически в 23 раза превышает аналогичный показатель по городу Чита (40 случаев за 3 года) [10]. По данным исследования «РЕЗОНАНС» (Рязань, Воронеж, Ханты-Мансийск), частота ВСС среди мужчин составила 156 случаев на 100 тыс. населения в год и 72 случая на 100 тыс. населения в год среди женщин [2]. По данным пятилетнего исследования, проведенного в Москве (2005–2009 гг.), частота внегоспитальной ВСС среди пациентов в возрасте от 1 до 45 лет составила 22,3 на 100 тыс. жителей [11]. Таким образом, данные о частоте ВСС в регионах Российской Федерации значительно варьируют: от 0,04 на 100 тыс. населения в Республике Крым до 19,63 на 100 тыс. населения в Чукотском автономном округе, по данным Росстата, и 25,4 на 100 тыс. населения в Брянской области, по данным регистра «ГЕРМИНА». Данные исследования «РЕЗОНАНС» и регистра «ЗОДИАК» сложно сравнить с официальными данными Росстата и регистра «ГЕРМИНА», поскольку в регистре «ЗОДИАК» данные представлены за три года в абсолютных цифрах без пересчета на пока-

затель смертности населения на 100 тыс. человек, а данные исследования «РЕЗОНАНС» представляют собой показатели, превышающие данные Росстата и регистра «ГЕРМИНА» в десятки раз. Возможно, отличие данных исследования «РЕЗОНАНС» связано с тем, что к ВСС относили случаи естественной смерти вследствие сердечной патологии, которой предшествовала внезапная потеря сознания в течение одного часа после манифестации острых симптомов, при этом время и вид смерти являлись неожиданными, в том числе случаи непредвиденной смерти в течение 12 ч от момента, когда пациента последний раз видели живым и в удовлетворительном состоянии здоровья [12]. Тогда как в исследовании Росстата к ВСС относили только случаи, закодированные как I46.1 по МКБ-10. По данным зарубежных источников средняя выживаемость лиц с ВСС составляет около 6,4% [13].

Согласно регистру «ЗОДИАК», наибольшее количество лиц, умерших ВСС (код I46.1 по МКБ-10), регистрировалось в возрасте 31–40 лет (средний возраст 35,8 ± 8,4 года, средний возраст мужчин 36,0 ± 9,5 года, женщин – 35,7 ± 5,0 года) [10]. Считается, что с возрастом частота ВСС увеличивается независимо от пола, достигая пика после 40 лет [14, 15]. Согласно данным проекта FinGesture (the Finnish Genetic Study of Arrhythmic Events, Финляндия), средний возраст умерших ВСС составляет 65 ± 12 лет, для ишемической ВСС – 67 ± 11 лет, для неишемической ВСС – 59 ± 12 лет [16].

Мужчины умирают ВСС в 2–5 раз чаще, чем женщины [8, 14, 15]. В исследовании FinGesture в структуре умерших ВСС как ишемической, так и не ишемической этиологии около 80% мужчин, при этом женщины, умершие ВСС, были старше мужчин (70,1 ± 13,1 и 63,5 ± 11,8 года соответственно) [16, 17]. В исследовании, выполненном в Москве, в структуре внегоспитальной ВСС в возрасте от 1 до 45 лет мужчин было в 4 раза больше, чем женщин (81 и 19% соответственно) [11].

Этиология и патогенез внезапной сердечной смерти

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основным предрасполагающим к ВСС заболеванием у взрослого населения и встречается в 75% всех случаев ВСС. Кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, аритмогенная правожелудочковая), инфильтративные заболевания миокарда (саркоидоз, амилоидоз) диагностируются в 10–15% ВСС, врожденные каналопатии (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала QT, катехоламинергическая желудочковая тахикардия) – в 5–10% случаев [4, 5].

Непосредственной причиной развития внезапного летального исхода служат желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, брадиаритмия, электромеханическая диссоциация, которые приводят к циркуляторному коллапсу. Также в некоторых случаях причиной ВСС является безимпульсная электрическая активность. Ишемия, вызванная окклюзией коронарной артерии или повреждением атеросклеротической бляшки, может привести к полиморфной желудочковой тахикардии, постинфарктная ишемическая кардиомиопатия или дисфункция левого желудочка – к мономорфной желудочковой тахикардии. Без терапии тахикардия с большой долей вероятности перерастет в фибрилляцию и, как следствие, ВСС. Риск ВСС возрастает в 2–4 раза при наличии ИБС, в 6–10 раз в случае структурного заболевания сердца [18].

По данным исследования FinGesture, в 75% случаев ВСС развилась на фоне ИБС, 12,6% жертв ВСС имели гипертензию или ожирение, связанное с заболеванием миокарда, что и стало причиной ВСС, в 4,9% случаев причиной ВСС стала алкогольная дилатационная кардиомиопатия [19]. В этом же исследовании зарегистрировано, что встречаемость необструктивных причин ВСС была выше среди женщин по сравнению с мужчинами (28,3 и 24,3% соответственно). У женщин чаще была записана при жизни нормальная ЭКГ [17]. ВСС стала первым сердечно-сосудистым событием для 66% лиц с неишемической ВСС и 55% лиц с ишемической ВСС. При сравнении причин ВСС по четырехлетиям (1998–2002, 2003–2007, 2008–2012 гг.) выявлено, что доля ВСС, связанной с ИБС при отсутствии в анамнезе болезней сердца, снизилась, тогда как доля, связанная с гипертонической болезнью и идиопатическим фиброзом, увеличилась за последние 15 лет [20].

Среди случаев ВСС в исследовании в Турции у 65,6% больных причиной стала ИБС, у 10,9% – ИБС с тампонадой сердца, у 7,8% – гипертрофическая кардиомиопатия, а 8,6% случаев остались необъясненными. У 71,2% жертв ВСС наблюдался стеноз коронарных артерий более 75%, 92,9% имели атеросклеротическое поражение левой передней нисходящей артерии, у 91,7% была зафиксирована кардиомегалия [3].

По данным регистра «ГЕРМИНА», 24% случаев ВСС госпитальные, 76% случаев – внегоспитальные [8]. Большая часть случаев ВСС в исследовании FinGesture произошла дома, для неишемической ВСС – в 81,6% случаев, для ишемической ВСС – в 71%. Среди неишемических случаев ВСС 60,3% произошли в 12-часовый период между полуночью и полуднем в сравнении с 51,5% случаев для ишемических случаев ВСС. В наименьшем проценте случаев ВСС в обеих группах развивалась между 18:00 и 00:00 [16]. В небольшом ретроспективном исследовании 128 случаев ВСС в Турции показано, что в 41,4% случаев ВСС наступила дома [3].

Наиболее распространенными причинами ВСС

среди лиц в возрасте до 40 лет являются наследственные заболевания (кардиомиопатии и каналопатии) [21]. В исследовании FinGesture проведен анализ ВСС у молодых лиц в возрасте до 50 лет. В 43,6% случаев причиной ВСС стала ИБС, среди пациентов возрасте старше 35 лет ИБС встречалась чаще, чем среди лиц до 35 лет. В 90,2% случаев умершие ишемической ВСС не имели клинического диагноза ИБС, в 33,8% на аутопсии были обнаружены признаки бессимптомного инфаркта миокарда [22].

При изучении обстоятельств, непосредственно предшествующих ВСС у молодых людей, определено, что примерно в половине случаев ВСС возникает в состоянии покоя или во сне [23]. В 26 (14%) из изученных 186 случаев внезапной остановки сердца у молодых людей (5–34 года) в США триггером для ее развития стал спорт (организованный групповой спорт или индивидуальная атлетическая активность, остановка сердца развилась в момент занятия спортом или в течение часа после). Реанимационные мероприятия были предприняты в 82% случаев, общая выживаемость составила 14% [24].

Факторы риска внезапной сердечной смерти

В группу основных факторов риска ВСС, согласно рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС в Российской Федерации, включены эпизод сердечного ареста в анамнезе и/или гемодинамически значимая устойчивая желудочковая тахикардия, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, эпизоды синкопе, систолическая дисфункция, сопровождающаяся снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%, желудочковые экстрасистолы и/или эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии. К группе второстепенных факторов риска относят гипертрофию миокарда левого желудочка, артериальную гипертензию, гиперлипидемию, сахарный диабет (СД), курение, избыточный вес, увеличение частоты сердечных сокращений, гиперсимпатикотонию [2].

Кроме того, к факторам риска ВСС также относятся возраст старше 35 лет (при этом в возрасте старше 75 лет риск снижается), мужской пол, злоупотребление алкоголем, хроническая болезнь почек, депрессия, негроидная раса [18, 25–27].

В исследовании на базе когорты проекта ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (1987–2012 гг.) показано, что для лиц с метаболическим синдромом характерен повышенный риск ВСС независимо от пола и расы. Риск ВСС при этом зависит от количества компонентов метаболического синдрома. Из всех компонентов метаболического синдрома повышенное артериальное давление, нарушение толерантности к глюкозе и низкая концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) были независимо ассоциированы с риском ВСС [28].

В одном из метаанализов показано, что риск ВСС увеличивается на 28% при росте систолического артериального давления на 20 мм рт. ст., при этом не было установлено связи изменения диастолического артериального давления с риском ВСС [29].

К важным изменениям показателей липидного обмена в отношении ВСС относятся повышенный уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), пониженный уровень ХС-ЛПВП [30, 31]. Например, в проспективном исследовании, выполненном в Финляндии, не найдено ассоциации уровня ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП с риском ВСС, однако показано почти двукратное увеличение риска ВСС для лиц с более высоким (4,22) по сравнению с лицами с более низким (менее 2,3) отношением ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП [32]. Согласно данным когортного исследования в Иране, уровень триглицеридов более 150 мг/дл и низкий уровень ХС-ЛПВП значимо ассоциированы с риском ВСС [33]. В исследовании, проведенном в США, показано, что на риск ВСС у мужчин влияет отношение общего холестерина к ХС-ЛПВП [34].

В Дании по результатам 10-летнего национального исследования показано, что в возрастной группе 1–35 лет риск ВСС на фоне СД составил 21,9 на 100 тыс. человек в год (риск ВСС без СД – 2,6 на 100 тыс. человек в год). В возрастной группе 36–49 лет риск ВСС на фоне СД – 119,8 на 100 тыс. человек в год, риск ВСС без СД – 19,7 на 100 тыс. человек в год. Проведенное исследование подчеркивает необходимость профилактики ВСС у лиц с СД, особенно в молодом возрасте [35]. В исследовании в Китае продемонстрировано, что у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, на риск ВСС влияет уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов, что показывает значимость правильно подобранной сахароснижающей и гиполипидемической терапии в отношении профилактики развития ВСС при СД [36].

В метаанализе H. Chen и коллег (2019) ожирение и избыточный вес имели положительную связь с риском ВСС [26]. В метаанализе D. Aune и коллег (2018) суммарный относительный риск ВСС составил 1,16 на 5 единиц прироста индекса массы тела и 1,82 на 0,1 единицы увеличения соотношения талии к бедрам и 1,03 на 10 см увеличения окружности талии [37].

Показано, что увеличение частоты сердечных сокращений на 10 ударов в минуту повышает риск сердечно-сосудистой смерти на 10–20%, что более значимо для мужчин, чем для женщин. Установлено, что у лиц с частотой сердечных сокращений более 80 ударов в минуту по сравнению с теми, у кого данный показатель менее 65 ударов в минуту, риск сердечно-сосудистой смерти увеличивается на

44% [38]. В исследовании 2005 г. проведено наблюдение средней продолжительностью 14,7 года за 24 913 пациентами с ИБС: пациенты с базовой частотой сердечных сокращений более 83 ударов в минуту имели повышенный риск сердечно-сосудистой смерти [39].

Данные некоторых исследований указывают на то, что физическая активность у взрослых снижает риск ВСС, тогда как результаты других исследований противоречат данному утверждению. В 6–17% случаев ВСС у мужчин была связана с острым физическим напряжением, у женщин риск ВСС на фоне физической нагрузки ниже [40]. В метаанализе 2020 г., впервые объединившем популяционные проспективные исследования физической активности и риска ВСС, обнаружено, что участники, сообщавшие о наиболее высоком уровне физической активности, имели примерно вполовину сниженный риск ВСС по сравнению с теми, у кого был самый низкий уровень активности [41]. В исследовании FinGesture также оценена связь ВСС с физической активностью. Среди лиц, смерть которых произошла при свидетелях, в 27% случаев смерть наступила во время или сразу после физической нагрузки. Мужчин в этой группе было больше, чем женщин, по сравнению с теми, чья смерть произошла во время отдыха, без связи с физической нагрузкой (94% мужчин в группе ВСС на фоне физической нагрузки, 77% мужчин в группе ВСС в покое). ИБС была более распространена в группе ВСС на фоне физической активности, чем в группе ВСС в покое (91 и 75% соответственно). Наиболее частым видом физической активности, приводящей к ВСС, стали занятия лыжным и велосипедным спортом, уборка снега [42]. В возрасте до 50 лет, по данным того же исследования, ВСС развивалась во время физической активности в 24,1% случаев [22]. По данным анализа прижизненной ЭКГ у лиц, ВСС которых произошла на фоне физической нагрузки, чаще наблюдались фрагментированный комплекс QRS как минимум в двух грудных отведениях (V1–V3), патологический зубец Q в грудных отведениях [43]. Фрагментированный комплекс QRS включает различные паттерны изменения RSR, без типичной блокады ножек пучка Гиса, является маркером измененной желудочковой деполяризации. Средняя продолжительность QRS была выше в группе ВСС на фоне физической активности по сравнению с ВСС в покое (100 и 94 мс соответственно) [20]. У профессиональных атлетов преобладающим субстратом для развития ВСС становятся гипертрофические кардиомиопатии (в одной трети случаев), идиопатическая левожелудочковая гипертрофия и аномалии коронарных артерий [44].

На базе исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) была предпринята попытка создания рискометра ВСС с учетом ряда факторов риска. Модель вычисления 10-летнего риска ВСС представляет собой сложную математическую формулу, в которую включены такие параметры, как пол, возраст, уровень общего холестерина, использование антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, артериальное давление, курение, диабет, индекс массы тела. Полученный рискометр прошел успешную валидацию на когорте (5 626 человек) Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study) [45]. В предыдущем рискометре ВСС для лиц старше 65 лет, созданном также на базе проекта ARIC, были использованы 12 факторов риска (мужской пол, возраст, использование антигипертензивных препаратов, артериальное давление, курение, диабет, раса (негроидная), уровень калия плазмы, уровень альбумина в плазме крови, ХС-ЛПВП, скорость клубочковой фильтрации, длина QT-интервала) [46]. Целью обоих исследований было создание инструмента определения риска ВСС в первую очередь для лиц без диагностированного ССЗ, поскольку около половины всех случаев ВСС происходят у лиц, не имеющих кардиальных жалоб и диагноза.

Заключение

ВСС остается актуальной проблемой современного здравоохранения, значительно сокращая численность лиц трудоспособного возраста. В мировых исследованиях показана целесообразность применения для стратификации риска ВСС разнообразных критериев, среди которых наличие ИБС и генетических заболеваний, фракция выброса левого желудочка менее 30–35%, критерии ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, хронические заболевания почек, особенности диеты, биохимические маркеры – интерлейкин 6, фибриноген, С-реактивный белок, альдостерон, ренин, витамин Д, паратгормон, мозговой натрийуретический пептид [18]. Также для определения риска ВСС возможно применение классических доказанных факторов риска: эпизод сердечного ареста в анамнезе и/или гемодинамически значимая устойчивая желудочковая тахикардия, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, эпизоды синкопе, желудочковые экстрасистолы и/или эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, гипертрофия миокарда левого желудочка, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, СД, курение, избыточный вес, увеличение частоты сердечных сокращений, гиперсимпатикотония, возраст старше 35 лет, мужской пол, злоупотребление алкоголем, депрессия, негроидная раса [2, 18, 25–27].

Однако значительное число умерших ВСС не имеют диагностированного ССЗ и не предъявляют каких-либо кардиальных жалоб [14], что делает изучение новых маркеров ВСС, эффективных в первую очередь для диагностики предрасположен-

ности к ВСС у лиц без выявленной сердечно-сосудистой патологии, перспективным и актуальным направлением современных исследований.

Конфликт интересов

А.А. Иванова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.М. Нестерец заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках ГЗ № FWNR-2024-0004.

Информация об авторах

Иванова Анастасия Андреевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Нестерец Алина Михайловна, аспирант 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** 0000-0002-1432-0473

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Author Information Form

Ivanova Anastasia A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Nesterec Alina M., Postgraduate Student, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1432-0473

Maksimov Vladimir N., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; Professor at the Department of Medical Genetics and Biology, Faculty of Medicine and Prevention, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.

2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Архивъ внутренней медицины. 2013;(4):5-15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15

3. Yildiz A., Gürpinar S.S., Yağci F.E., Çayli E., Baydar Ç.L. Retrospective Analysis of Sudden Cardiac Deaths in a 10-Year Autopsy Series in the City of Isparta in Turkey. Am J Forensic Med Pathol. 2020;41(4):263-268. doi:10.1097/PAF.0000000000000593.

4. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. J Arrhythm. 2016;32(5):389-397. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009.

5. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Handb Clin Neurol. 2011; 101: 155-166.

6. Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. Europace. 2015;17 (Suppl 2):ii14-8. doi:10.1093/europace/euv143.

7. Lynge T.H., Risgaard B., Banner J., Nielsen J.L., Jespersen T., Stampe N.K., Albert C.M., Winkel B.G., Tfelt-Hansen J. Nationwide burden of sudden cardiac death: A study of 54,028 deaths in Denmark. Heart Rhythm. 2021;18(10):1657-1665. doi:10.1016/j.hrthm.2021.05.005.

8. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(1):45-50.

9. Баглай Ю.С., Старинская М.А., Самородская И.В. Внезапная сердечная смерть: показатели смертности в регионах РФ в 2015 году. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(S):5a-5b.

10. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Муха Н.В., Филёв А.П., Брижко А.Н., Петрова Н.Г., Сазонова Е.А. Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019гг. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3997. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-3997

11. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Солохин Ю.А. Распространенность внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста в крупном мегаполисе. Медицинский алфавит. 2014;1(3):35-40.

12. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). Российский кардиологический журнал. 2011;(2):59-64.

13. Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death - Challenge the guidelines. Indian Heart J. 2015;67(3):203-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.016.

14. Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(9):1124-32. doi:10.1111/jce.13028.

15. Winkel B.G., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? Int J Cardiol. 2017;237:6-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.083.

16. Hookana E., Junttila M.J., Puurunen V.P., Tikkanen J.T., Kaikkonen K.S., Kortelainen M.L., Myerburg R.J., Huikuri H.V. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. Heart Rhythm. 2011;8(10):1570-5. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.031

17. Haukilahti M.A.E., Holmström L., Vähätalo J., Kenttä T., Tikkanen J., Pakanen L., Kortelainen M.L., Perkiömäki J., Huikuri H., Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden Cardiac Death in Women. Circulation. 2019;139(8):1012-1021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037702.

18. Rai V., Agrawal D.K. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death. Can J Physiol Pharmacol. 2017;95(3):225-238. doi:10.1139/cjpp-2016-0457.

19. Holmström L., Pylkäs K., Tervasmäki A., Vähätalo J., Porvari K., Pakanen L., Kaikkonen K.S., Perkiömäki J.S., Kiviniemi A.M., Kerkelä R., Ukkola O., Myerburg R.J., Huikuri H.V., Junttila J. Genetic contributions to the expression of acquired causes of cardiac hypertrophy in non-ischemic sudden cardiac death victims. Sci Rep. 2021;11(1):11171. doi:10.1038/s41598-021-90693-7.

20. Junttila M.J., Hookana E., Kaikkonen K.S., Kortelainen M.L., Myerburg R.J., Huikuri H.V. Temporal Trends in the Clinical and Pathological Characteristics of Victims of Sudden Cardiac Death in the Absence of Previously Identified Heart Disease. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(6):e003723. doi:10.1161/CIRCEP.115.003723.

21. Priori S.G. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. Indian Heart J. 2014;66(Suppl 1):S58-60. doi: 10.1016/j.ihj.2013.11.004.

22. Vähätalo J., Holmström L., Pakanen L., Kaikkonen K., Perkiömäki J., Huikuri H., Junttila J. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. Am J Cardiol. 2021;147:33-38. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.012.

23. Bagnall R.D., Singer E.S., Tfelt-Hansen J. Sudden Cardiac Death in the Young. Heart Lung Circ. 2020;29(4):498-504. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.007.

24. Jayaraman R., Reinier K., Nair S., Aro A.L., Uy-Evanado A., Rusinaru C., Stecker E.C., Gunson K., Jui J., Chugh S.S. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment. Circulation. 2018;137(15):1561-1570. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262.

25. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018;15(10):e73-e189. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.036.

26. Chen H., Deng Y., Li S. Relation of Body Mass Index Categories with Risk of Sudden Cardiac Death. Int Heart J. 2019;60(3):624-630. doi:10.1536/ihj.18-155.

27. Reinier K., Nichols G.A., Huertas-Vazquez A., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Stecker E.C., Gunson K., Jui J., Chugh S.S. Distinctive Clinical Profile of Blacks Versus Whites Presenting With Sudden Cardiac Arrest. Circulation. 2015;132(5):380-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015673.

28. Hess P.L., Al-Khalidi H.R., Friedman D.J., Mulder H., Kucharska-Newton A., Rosamond W.R., Lopes R.D., Gersh B.J., Mark D.B., Curtis L.H., Post W.S., Prineas R.J., Sotoodehnia N., Al-Khatib S.M. The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(8):e006103. doi:10.1161/JAHA.117.006103.

29. Pan H., Hibino M., Kobeissi E., Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol. 2020;35(5):443-454. doi:10.1007/s10654-019-00593-4.

30. Kirchhof P., Fabritz L. High-density lipoprotein shortens the ventricular action potential. A novel explanation for how statins prevent sudden arrhythmic death? J Am Coll Cardiol. 2011;58(1):45-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.048.

31. Olson K.A., Patel R.B., Ahmad F.S., Ning H., Bogle B.M., Goldberger J.J., Lloyd-Jones D.M. Sudden Cardiac Death Risk Distribution in the United States Population (from NHANES, 2005 to 2012). Am J Cardiol. 2019;123(8):1249-1254. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.020.

32. Kunutsor S.K., Zaccardi F., Karppi J., Kurl S., Laukkanen J.A. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIHD Study. J Atheroscler Thromb. 2017;24(6):600-608. doi:10.5551/jat.37184.

33. Sadeghi M., Golshahi J., Talaei M., Sheikhbahaei E., Ghodjani E., Mansouri M., Mansouri P., Sarrafzadegan N., Roohafza H. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. Acta Cardiol. 2021;76(2):194-199. doi:10.1080/00015385.2020.1717096.

34. Everett B.M., Moorthy M.V., Tikkanen J.T., Cook N.R., Albert C.M. Markers of Myocardial Stress, Myocardial Injury, and Subclinical Inflammation and the Risk of Sudden Death. Circulation. 2020;142(12):1148-1158. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046947.

35. Lynge T.H., Svane J., Pedersen-Bjergaard U., Gislason G., Torp-Pedersen C., Banner J., Risgaard B., Winkel B.G., Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. Eur Heart J. 2020;41(28):2699-2706. doi:10.1093/eurheartj/ehz891.

36. Lee S., Jeevaratnam K., Liu T., Chang D., Chang C., Wong W.T., Wong I.C.K., Lip G.Y.H., Tse G. Risk stratification of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in type 2 diabetes mellitus patients receiving insulin therapy: A population-based cohort study. Clin Cardiol. 2021;44(11):1602-1612. doi:10.1002/clc.23728.

37. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboli E. Tobacco smoking and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2018;33(6):509-521. doi:10.1007/s10654-017-0351-y.

38. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. Eur J Clin Invest. 2018;48(3). doi:10.1111/eci.12892.

39. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26(10):967-74. doi:10.1093/eurheartj/ehi190.

40. Wu Q., Li F., Jia Y., Liu Y., Zeng R. Physical activity and risk of sudden cardiac death in individuals at high risk for cardiovascular disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(19):e25890. doi:10.1097/MD.0000000000025890.

41. Aune D., Schlesinger S., Hamer M., Norat T., Riboli E. Physical activity and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):318. doi:10.1186/s12872-020-01531-z.

42. Toukola T., Hookana E., Junttila J., Kaikkonen K., Tikkanen J., Perkiömäki J., Kortelainen M.L., Huikuri H.V. Sudden cardiac death during physical exercise: Characteristics of victims and autopsy findings. Ann Med. 2015;47(3):263-8. doi:10.3109/07853890.2015.1025824

43. Toukola T, Junttila MJ, Holmström LTA, et al. Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29(1):55-60. doi:10.1111/jce.13341.

44. Peterson D.F., Kucera K., Thomas L.C., Haukilahti M.A., Tikkanen J.T., Terho H., Kenttä T.V., Aro A.L., Anttonen O., Kerola T., Pakanen L., Kortelainen M.L., Kiviniemi A., Huikuri H.V. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: a 4-year prospective study. Br J Sports Med. 2021;55(21):1196-1203. doi:10.1136/bjsports-2020-102666.

45. Bogle B.M., Ning H., Goldberger J.J., Mehrotra S., Lloyd-Jones D.M. A Simple Community-Based Risk-Prediction Score for Sudden Cardiac Death. Am J Med. 2018;131(5):532-539.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2017.12.002.

46. Deo R., Norby F.L., Katz R., Sotoodehnia N., Adabag S., DeFilippi C.R., Kestenbaum B., Chen L.Y., Heckbert S.R., Folsom A.R., Kronmal R.A., Konety S., Patton K.K., Siscovick D., Shlipak M.G., Alonso A. Development and Validation of a Sudden Cardiac Death Prediction Model for the General Population. Circulation. 2016;134(11):806-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023042.

REFERENCES

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace. 2015;17(11):1601-87. doi:10.1093/europace/euv319.

2. Shljahto E.V., Arutjunov G.P., Belenkov Ju.N., Ardashev A.V. National Guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death. Arhiv vnutrennej mediciny - The Russian Archives of Internal Medicine. 2013;(4):5-15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15 (In Russian)

3. Yildiz A., Gürpinar S.S., Yağci F.E., Çayli E., Baydar Ç.L. Retrospective Analysis of Sudden Cardiac Deaths in a 10-Year Autopsy Series in the City of Isparta in Turkey. Am J Forensic Med Pathol. 2020;41(4):263-268. doi:10.1097/PAF.0000000000000593.

4. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. J Arrhythm. 2016;32(5):389-397. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009.

5. Puckelwartz M., McNally E.M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Handb Clin Neurol. 2011; 101: 155-166.

6. Zhang S. Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives. Europace. 2015;17 (Suppl 2):ii14-8. doi:10.1093/europace/euv143.

7. Lynge T.H., Risgaard B., Banner J., Nielsen J.L., Jespersen T., Stampe N.K., Albert C.M., Winkel B.G., Tfelt-Hansen J. Nationwide burden of sudden cardiac death: A study of 54,028 deaths in Denmark. Heart Rhythm. 2021;18(10):1657-1665. doi:10.1016/j.hrthm.2021.05.005.

8. Linchak R.M., Nedbajkin A.M., Semencova E.V., Jusova I.A., Strukova V.V. Frequency and structure of sudden cardiac death (register of sudden cardiac death of the able-bodied population of the Bryansk region). Racional'naja farmakoterapija v kardiologii - Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016; 12(1):45-50. (In Russian)

9. Baglaj Ju.S., Starinskaja M.A., Samorodskaja I.V. Sudden cardiac death: mortality rates in the regions of the Russian Federation in 2015. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika - Cardiovascular therapy and prevention. 2017;16(S):5a-5b. (In Russian)

10. Zaitsev D.N., Vasilenko P.V., Govorin A.V., Vasilenko E.A., Muha N.V., Filjov A.P., Brizhko A.N., Petrova N.G., Sazonova E.A. 2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal - Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):3997. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-3997 (In Russian)

11. Makarov L.M., Komoljatova V.N., Kiseleva I.I., Solohin Ju.A. The prevalence of sudden cardiac death in young people in a large metropolis. Medicinskij alfavit - Medical alphabet. 2014;1(3):35-40. (In Russian)

12. Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute chd (resonance). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal - Russian Journal of Cardiology. 2011;(2):59-64. (In Russian)

13. Garg A. Primary prevention of sudden cardiac death - Challenge the guidelines. Indian Heart J. 2015;67(3):203-6. doi:10.1016/j.ihj.2015.04.016.

14. Faragli A., Underwood K., Priori S.G., Mazzanti A. Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? J Cardiovasc Electrophysiol. 2016;27(9):1124-32. doi:10.1111/jce.13028.

15. Winkel B.G., Jabbari R., Tfelt-Hansen J. How to prevent SCD in the young? Int J Cardiol. 2017;237:6-9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.083.

16. Hookana E., Junttila M.J., Puurunen V.P., Tikkanen J.T., Kaikkonen K.S., Kortelainen M.L., Myerburg R.J., Huikuri H.V. Causes of nonischemic sudden cardiac death in the current era. Heart Rhythm. 2011;8(10):1570-5. doi:10.1016/j.hrthm.2011.06.031

17. Haukilahti M.A.E., Holmström L., Vähätalo J., Kenttä T., Tikkanen J., Pakanen L., Kortelainen M.L., Perkiömäki J., Huikuri H., Myerburg R.J., Junttila M.J. Sudden Cardiac Death in Women. Circulation. 2019;139(8):1012-1021. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037702.

18. Rai V., Agrawal D.K. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death. Can J Physiol Pharmacol. 2017;95(3):225-238. doi:10.1139/cjpp-2016-0457.

19. Holmström L., Pylkäs K., Tervasmäki A., Vähätalo J., Porvari K., Pakanen L., Kaikkonen K.S., Perkiömäki J.S., Kiviniemi A.M., Kerkelä R., Ukkola O., Myerburg R.J., Huikuri H.V., Junttila J. Genetic contributions to the expression of acquired causes of cardiac hypertrophy in non-ischemic sudden

cardiac death victims. Sci Rep. 2021;11(1):11171. doi:10.1038/s41598-021-90693-7.

20. Junttila M.J., Hookana E., Kaikkonen K.S., Kortelainen M.L., Myerburg R.J., Huikuri H.V. Temporal Trends in the Clinical and Pathological Characteristics of Victims of Sudden Cardiac Death in the Absence of Previously Identified Heart Disease. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(6):e003723. doi:10.1161/CIRCEP.115.003723.

21. Priori S.G. Genetic testing to predict sudden cardiac death: current perspectives and future goals. Indian Heart J. 2014;66(Suppl 1):S58-60. doi: 10.1016/j.ihj.2013.11.004.

22. Vähätalo J., Holmström L., Pakanen L., Kaikkonen K., Perkiömäki J., Huikuri H., Junttila J. Coronary Artery Disease as the Cause of Sudden Cardiac Death Among Victims < 50 Years of Age. Am J Cardiol. 2021;147:33-38. doi:10.1016/j.amjcard.2021.02.012.

23. Bagnall R.D., Singer E.S., Tfelt-Hansen J. Sudden Cardiac Death in the Young. Heart Lung Circ. 2020;29(4):498-504. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.007.

24. Jayaraman R., Reinier K., Nair S., Aro A.L., Uy-Evanado A., Rusinaru C., Stecker E.C., Gunson K., Jui J., Chugh S.S. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment. Circulation. 2018;137(15):1561-1570. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262.

25. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B., Deal B.J., Dickfeld T., Field M.E., Fonarow G.C., Gillis A.M., Granger C.B., Hammill S.C., Hlatky M.A., Joglar J.A., Kay G.N., Matlock D.D., Myerburg R.J., Page R.L. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm. 2018;15(10):e73-e189. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.036.

26. Chen H., Deng Y., Li S. Relation of Body Mass Index Categories with Risk of Sudden Cardiac Death. Int Heart J. 2019;60(3):624-630. doi:10.1536/ihj.18-155.

27. Reinier K., Nichols G.A., Huertas-Vazquez A., Uy-Evanado A., Teodorescu C., Stecker E.C., Gunson K., Jui J., Chugh S.S. Distinctive Clinical Profile of Blacks Versus Whites Presenting With Sudden Cardiac Arrest. Circulation. 2015;132(5):380-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015673.

28. Hess P.L., Al-Khalidi H.R., Friedman D.J., Mulder H., Kucharska-Newton A., Rosamond W.R., Lopes R.D., Gersh B.J., Mark D.B., Curtis L.H., Post W.S., Prineas R.J., Sotoodehnia N., Al-Khatib S.M. The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(8):e006103. doi:10.1161/JAHA.117.006103.

29. Pan H., Hibino M., Kobeissi E., Aune D. Blood pressure, hypertension and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Epidemiol. 2020;35(5):443-454. doi:10.1007/s10654-019-00593-4.

30. Kirchhof P., Fabritz L. High-density lipoprotein shortens the ventricular action potential. A novel explanation for how statins prevent sudden arrhythmic death? J Am Coll Cardiol. 2011;58(1):45-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.048.

31. Olson K.A., Patel R.B., Ahmad F.S., Ning H., Bogle B.M., Goldberger J.J., Lloyd-Jones D.M. Sudden Cardiac Death Risk Distribution in the United States Population (from NHANES, 2005 to 2012). Am J Cardiol. 2019;123(8):1249-1254. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.020.

32. Kunutsor S.K., Zaccardi F., Karppi J., Kurl S., Laukkanen J.A. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIHD Study. J Atheroscler Thromb. 2017;24(6):600-608. doi:10.5551/jat.37184.

33. Sadeghi M., Golshahi J., Talaei M., Sheikhbahaei E., Ghodjani E., Mansouri M., Mansouri P., Sarrafzadegan N., Roohafza H. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. Acta Cardiol. 2021;76(2):194-199. doi:10.1080/00015385.2020.1717096.

34. Everett B.M., Moorthy M.V., Tikkanen J.T., Cook N.R., Albert C.M. Markers of Myocardial Stress, Myocardial Injury, and Subclinical Inflammation and the Risk of Sudden Death. Circulation. 2020;142(12):1148-1158. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046947.

35. Lynge T.H., Svane J., Pedersen-Bjergaard U., Gislason G., Torp-Pedersen C., Banner J., Risgaard B., Winkel B.G., Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death among persons with diabetes aged 1-49 years: a 10-year nationwide study of 14 294 deaths in Denmark. Eur Heart J. 2020;41(28):2699-2706. doi:10.1093/eurheartj/ehz891.

36. Lee S., Jeevaratnam K., Liu T., Chang D., Chang C., Wong W.T., Wong I.C.K., Lip G.Y.H., Tse G. Risk stratification of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in type 2 diabetes mellitus patients receiving insulin therapy: A population-based cohort study. Clin Cardiol. 2021;44(11):1602-1612. doi:10.1002/clc.23728.

37. Aune D., Schlesinger S., Norat T., Riboli E. Tobacco smoking and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2018;33(6):509-521. doi:10.1007/s10654-017-0351-y.

38. Tadic M., Cuspidi C., Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. Eur J Clin Invest. 2018;48(3). doi:10.1111/eci.12892.

39. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005;26(10):967-74. doi:10.1093/eurheartj/ehi190.

40. Wu Q., Li F., Jia Y., Liu Y., Zeng R. Physical activity and risk of sudden cardiac death in individuals at high risk for cardiovascular disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(19):e25890. doi:10.1097/MD.0000000000025890.

41. Aune D., Schlesinger S., Hamer M., Norat T., Riboli E. Physical activity and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. BMC Cardiovasc Disord. 2020;20(1):318. doi:10.1186/s12872-020-01531-z.

42. Toukola T., Hookana E., Junttila J., Kaikkonen K., Tikkanen J., Perkiömäki J., Kortelainen M.L., Huikuri H.V. Sudden cardiac death during physical exercise: Characteristics of victims and autopsy findings. Ann Med. 2015;47(3):263-8. doi:10.3109/07853890.2015.1025824

43. Toukola T, Junttila MJ, Holmström LTA, et al. Fragmented QRS complex as a predictor of exercise-related sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol. 2018;29(1):55-60. doi:10.1111/jce.13341.

44. Peterson D.F., Kucera K., Thomas L.C., Haukilahti M.A., Tikkanen J.T., Terho H., Kenttä T.V., Aro A.L., Anttonen O., Kerola T., Pakanen L., Kortelainen M.L., Kiviniemi A., Huikuri H.V. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: a 4-year prospective study. Br J Sports Med. 2021;55(21):1196-1203. doi:10.1136/bjsports-2020-102666.

45. Bogle B.M., Ning H., Goldberger J.J., Mehrotra S., Lloyd-Jones D.M. A Simple Community-Based Risk-Prediction Score for Sudden Cardiac Death. Am J Med. 2018;131(5):532-539.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2017.12.002.

46. Deo R., Norby F.L., Katz R., Sotoodehnia N., Adabag S., DeFilippi C.R., Kestenbaum B., Chen L.Y., Heckbert S.R., Folsom A.R., Kronmal R.A., Konety S., Patton K.K., Siscovick D., Shlipak M.G., Alonso A. Development and Validation of a Sudden Cardiac Death Prediction Model for the General Population. Circulation. 2016;134(11):806-16. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023042.

Для цитирования: *Иванова А.А., Нестерец А.М., Максимов В.Н. Внезапная сердечная смерть: эпидемиология, этиология, патогенез и факторы риска. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 159-167. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-159-167*

To cite: *Ivanova A.A., Nesterec A.M., Maksimov V.N. Sudden cardiac death: epidemiology, etiology, pathogenesis and risk factors. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 159-167. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-159-167*

УДК 616.12-008.331.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-168-182

ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ, ЛЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Маздорова, Б.А. Аскетова, А.Н. Рябиков, С.К. Малютина

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

Основные положения

• Во всем мире важное значение имеет внедрение программ по улучшению профилактики, информирования и контроля артериальной гипертензии. Уровни контроля артериальной гипертензии варьируют в зависимости от популяций и временных периодов. Настоящий обзор включает оценку вариации осведомленности, лечения и контроля артериальной гипертензии в современных популяциях стран мира.

Резюме

Повышенное артериальное давление является основным фактором риска инвалидизации и преждевременной смерти населения во всем мире. В представленной статье проведен аналитический обзор научно-медицинской литературы за период 2005–2023 гг., посвященной оценке распространенности, уровня информированности, лечения и контроля артериальной гипертензии (АГ) в различных популяциях в современный период. Для поиска публикаций использованы электронные базы данных и поисковые системы PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), eLIBRARY.ru (https://www.elibrary.ru/), «Академия Google» (https://scholar.google.ru/), данные международных и российских журналов кардиологического и терапевтического профиля. Результаты анализа показали существенные географические вариации распространенности АГ (от < 20% до > 60%), преимущественно высокую осведомленность и частоту лечения в развитых странах (до > 80%) с низкими соответствующими показателями в слаборазвитых странах, например в регионе Субсахарской Африки (менее 15–20%). Уровень контроля АГ варьирует от < 10% до > 60%. Оценка следования рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний наиболее последовательно проводится в серии исследований EUROASPIRE I-V, NHANES, NCD Risk factor Collaboration, «ЭССЕ-РФ». Несмотря на наличие современных рекомендаций по менеджменту АГ и эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, контроль АГ весьма труден. По обобщенным данным, около 50% гипертензивных пациентов не достигают целевых уровней артериального давления. Недавние тенденции демонстрируют, что двойной подход в снижении АГ через первичную профилактику и улучшение лечения и контроля достижим не только в странах с высоким доходом, но также в условиях среднего и низкого дохода. Соответственно, во всем мире оправдано и важно внедрение скоординированных программ по улучшению профилактики, выявления, лечения и контроля артериальной гипертензии, а также информирования пациентов.

Ключевые слова Артериальная гипертензия • Артериальное давление • Сердечно-сосудистые заболевания • Контроль • Лечение АГ • Осведомленность • Распространенность • Популяция

Поступила в редакцию: *08.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *19.08.2024;* ***принята к печати:*** *23.09.2024*

Для корреспонденции: *Екатерина Викторовна Маздорова, mazdorova@mail.ru; адрес: ул. Б. Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089*

Corresponding author: *Ekaterina V. Mazdorova, mazdorova@mail.ru; address: 175/1, B/ Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation, 630089*

AWARENESS, TREATMENT AND CONTROL OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POPULATION (LITERATURE REVIEW)

E.V. Mazdorova, B.A. Asketova, A.N. Ryabikov, S.K. Malyutina

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

Highlights

• It is important to implement programs to improve prevention, awareness, and control of arterial hypertension. The levels of hypertension control vary depending on populations and time periods. This review presents an assessment of the variation in awareness, treatment, and control of hypertension in modern populations around the world.

Abstract

High blood pressure (BP) is a major risk factor in the development of premature death and disability throughout the world. We conducted an analytical review of the medical research publications for the period 2005–2023, which assessed the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension (HT) in various populations in the contemporary period. For literature search we used electronic databases of Google Academy (https://scholar.google.ru/), PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), eLIBRARY.ru (https://www.elibrary), and the data from international and Russian journals dedicated to cardiology and internal medicine. The results of the analysis showed significant geographical variations in the HT prevalence (from < 20% to > 60%); predominantly high rates of HT awareness and treatment in developed countries (up to > 80%) with low relevant indicators in underdeveloped countries, for example, in Sub-Saharan African regions (below 15–20%). The level of hypertension control varies from < 10% to > 60%. The assessment of adherence to the guidelines for CVD prevention, is most consistently reported by the series of EUROASPIRE I–V, NHANES, NCD Risk factor Collaboration, ESSE-RF studies. Despite the availability of modern guidelines for the management of HT and existence of effective and safe antihypertensive drugs, the control of HT is very difficult. According to generalized data, about 50% of hypertensive patients do not achieve target BP levels. Recent trends demonstrate that a dual approach to reducing HT through primary prevention and improved treatment and control is achievable not only in high-income countries, but also in middle- and low-income settings. Accordingly, the implementation of coordinated programs to improve the prevention, detection, education, treatment and control of hypertension is warranted and important worldwide.

Keywords Hypertension • Blood pressure • Cardiovascular diseases • HT control • Treatment • Awareness • Prevalence • Population

Received: *08.07.2024;* ***received in revised form:*** *19.08.2024;* ***accepted:*** *23.09.2024*

Список сокращений

АГ	– артериальная гипертензия	ИБС	– ишемическая болезнь сердца
АД	– артериальное давление	ИМ	– инфаркт миокарда
ДАД	– диастолическое артериальное давление	САД	– систолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующее положение в связи с высокой распространенностью и серьезным прогностическим значением [1]. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [2, 3]. Уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с повышенным уровнем САД, возника-

ет вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта [2]. Увеличение продолжительности жизни населения мира сопровождается старением мировой популяции и большей подверженностью развития ССЗ [4]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) с возрастом также увеличивается [2], и к 2025 г. прогнозируется до 1,5 млрд больных АГ [5].

В эпидемиологических, клинических исследованиях и метаанализах показана независимая связь повышенного АД с риском инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, внезапной смерти, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, хронических болезней почек [6] в широком возрастном диапазоне и разных этнических группах [7, 8]. С другой стороны, доказано положительное влияние снижения АД на частоту сердечно-сосудистых осложнений.

Несмотря на наличие регулярно обновляемых рекомендаций по менеджменту АГ [2, 3, 9, 10] и эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, контроль АГ весьма труден. По обобщенным данным, около 50% гипертензивных пациентов не достигают целевых уровней АД [2]. Оценка следования рекомендациям по профилактике ССЗ наиболее последовательно проводится в серии исследований EUROASPIRE I-V [11], NHANES [12, 13], NCD Risk factor Collaboration [14–16] и «ЭССЕ-РФ» [17, 18]. С учетом меняющихся подходов к менеджменту АГ, разных уровней информированности и контроля в зависимости от пола и возраста и популяции анализ современного состояния этой проблемы крайне актуален.

Цель исследования – обобщающий обзор опубликованных работ, в которых оцениваются распространенность, уровень информированности, лечения и контроля артериальной гипертензии в различных популяциях в современный период.

Материалы и методы

Проведен поиск исследований, опубликованных в период 2005–2023 гг. Поиск релевантных публикаций осуществлен с использованием электронных баз данных и поисковых систем PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), «Академия Google» (https://scholar.google.ru/), eLIBRARY.ru (https://www.elibrary.ru/), данных журналов кардиологического и терапевтического профиля («Артериальная гипертензия», «Кардиология», «Российский кардиологический журнал», «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», «Атеросклероз» и др.).

В обзор отобраны и включены 48 публикаций. Проведена оценка общемировых тенденций распространенности АГ, осведомленности о наличии заболевания, лечения и контроля АГ. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом «НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН» (протокол № 33 от 20.06.2024).

Результаты

По данным крупного метаанализа NCD Risk Factor Collaboration, (NCD-RisC) 2017 г. [14], включившего 1 479 исследований, в которых АД измерялось у 19,1 млн взрослых, в 2015 г. обобщенные стандартизированные по возрасту показатели среднего САД составили 127,0 мм рт. ст. (95% доверительный интервал (ДИ) 125,7–128,3) у мужчин и 122,3 мм рт. ст. (121,0–123,6) у женщин, среднего диастолического АД (ДАД) – 78,7 мм рт. ст. (77,9–79,5) и 76,7 мм рт. ст. (75,9–77,6) соответственно. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности повышенного АД составил 24,1% (21,4–27,1) у мужчин и 20,1% (17,8–22,5) у женщин в 2015 г.

В недавнем мультипопуляционном исследовании NCD-RisC 2011–2017 гг. [15] контроль АГ был ниже в Финляндии, Ирландии, Италии, Японии и Испании, чем в других странах, причем показатели контроля составляли менее 20% в некоторых возрастных и половых группах. Уровни контроля АГ, взятые в диапазоне 40–79 лет, были в два-четыре раза выше у жителей Канады и Германии (50–58% для женщин и 48–69% для мужчин), чем в Ирландии, Японии, Италии, Испании и Финляндии (26–31% для женщин и 17–26% для мужчин). В возрасте 40–49 лет распространенность АГ варьировала от 12% (95% ДИ 9–15; Южная Корея) до 20% (95% ДИ 17–24; Финляндия) у женщин и от 10% (4–16; Канада) до 37% (33–42; Финляндия) у мужчин. В возрасте 70–79 лет распространенность варьировала от 61% (49–72; Канада) до 82% (79–86; Финляндия) у женщин и от 55% (45–65; США) до 77% (74–80; Италия) у мужчин. Общая распространенность АГ среди всех участников в возрасте 40–79 лет ранжировалась от 33% в Австралии до 52% в Финляндии среди женщин и с 34% в Канаде до 59% в Финляндии у мужчин [15].

По данным более свежего метаанализа NCD-RisC, 2021 г. [16], в 200 странах Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии, Океании и Латинской Америки АГ имели более половины женщин в двух странах и мужчин в девяти странах (в возрасте 30–79 лет). Метаанализ показал, что осведомлены о диагнозе АГ были 59% (55–62) женщин и 49% (46–52) мужчин в 2019 г., получали антигипертензивную терапию 47% (43–51) женщин и 38% (35–41) мужчин. Показатели контроля среди людей с АГ в 2019 г. составили 23% (20–27) для женщин и 18% (16–21) для мужчин. В 2019 г. показатели лечения и контроля были самыми высокими в Южной Корее, Канаде и Исландии (лечение > 70%; контроль > 50%), за которыми следовали США, Коста-Рика, Германия, Португалия и Тайвань. Показатели ле-

чения составили менее 25% для женщин и менее 20% для мужчин в Непале, Индонезии и некоторых странах Африки к югу от Сахары и Океании. Показатели контроля были ниже 10% у женщин и мужчин в этих странах, а также у мужчин в некоторых странах Северной Африки, Центральной и Южной Азии и Восточной Европы [16, 19].

По оценкам K. Mills с соавт., 2016 г. [20], в 2010 г. от АГ страдали 31,1% (95% ДИ 30,0–32,2%) взрослых (1,39 млрд человек) во всем мире, 28,5% (27,3–29,7%) в странах с высоким уровнем дохода и 31,5% (30,2–32,9%) в странах с низким и средним уровнем дохода. Авторы показали, что с 2000 по 2010 г. стандартизированная по возрасту распространенность АГ снизилась на 2,6% в странах с высоким уровнем дохода, но увеличилась на 7,7% в странах с низким и средним уровнем дохода. За тот же период доля осведомленности (58,2 против 67,0%), лечения (44,5 против 55,6%) и контроля АГ (17,9 против 28,4%) существенно возросли в странах с высоким уровнем дохода, тогда как показатели осведомленности (32,3 против 37,9%) и лечения (24,9 против 29,0%) увеличились незначительно, а контроль АГ (8,4 против 7,7%) даже немного снизился в странах с низким и средним уровнем дохода [20].

В более ранних обзорах [21], анализирующих данные в период с 2007 по 2010 г. в странах со средним уровнем дохода (Китай, Гана, Индия, Мексика, Россия и Южная Африка), распространенность АГ варьировала от 23% (Индия) до 52% (Россия). При этом отмечено, что у лиц с АГ в 30% (Россия) до 83% (Гана) случаев диагноз АГ не был установлен до обследования, от 35% (Россия) до 87% (Гана) больных не получали лечения. Хотя риск развития АГ значительно повышался с возрастом (отношение шансов 4,6; 95% ДИ 3,0–7,1; среди лиц в возрасте 60–79 лет по сравнению с < 40 лет), риск иметь недостаточные диагностику или обследование значительно снижался с возрастом. Ожирение значимо коррелировало с АГ (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,1–6,8 для лиц с ожирением по сравнению с нормальным весом) и было распространено даже среди лиц, входящих в квинтиль с самым низким доходом (13% ожирения). Страховой статус и доход также оказались значимыми обратными коррелятами АГ с вероятностью постановки диагноза и лечения соответственно. Более 90% случаев АГ были неконтролируемыми, причем контроль у мужчин был в 3 раза хуже, чем у женщин [21], что соответствует общей тенденции [19].

По данным V этапа исследования EUROASPIRE по вторичной профилактике ССЗ в Европе, 2016–2017 гг. [11], среди пациентов с недавним коронарным событием около 15% гипертензивных лиц не получали терапии и только 54% достигали целевого АД. В целом 95% пациентов принимали препараты, снижающие АД (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, диуретики или другие гипотензивные средства), и 78% из них подтвердили, что принимали лекарства, специально предназначенные для снижения АД. Доля пациентов с АД ≥ 130/80 мм рт. ст. составила 71%, в то время как 42% лиц имели АД ≥ 140/90 (≥ 140/85 мм рт. ст. при сахарном диабете) и 12% больных ≥ 160/100 мм рт. ст. Пятнадцати процентам пациентов с АД ≥ 140/90 мм рт. ст. (≥ 140/85 мм рт. ст. при сахарном диабете) никогда не говорили, что у них высокое кровяное давление. Из пациентов, которым были назначены препараты для снижения АД, 54% находились на рекомендованном целевом уровне АД или ниже него, а 76% сообщили о полном соблюдении режима приема препаратов, снижающих АД. Несмотря на широкое применение препаратов, снижающих АД, менее половины пациентов достигли рекомендованного целевого уровня артериального давления [11].

Популяционное исследование Tromsø (Норвегия) включало 10 089 участников (55% женщин) 25–74 лет, участвовавшим в исследовании Тромсе в 1994–1995 гг. (когорта I), и 8 412 участников (55% женщин) 32–87 лет, участвовавшим в исследовании в 2007–2008 гг. (когорта II), впервые перенесшим ИМ, вплоть до их участия в 2007–2008 и 2015–2016 гг. соответственно [22]. Результаты показали, что целевых показателей АД достигали около половины лиц, перенесших ИМ. В I группе ИМ 35% женщин и 52% мужчин достигли целевых показателей лечения артериального давления < 140/90 мм рт. ст. (130/80 мм рт. ст. при диабете), в то время как пропорции для II группы ИМ составили 50 и 54% соответственно. Сообщалось о применении антигипертензивных средств у 88% женщин и 87% мужчин в I когорте ИМ, а также у 76% женщин и 81% мужчин во II когорте ИМ.

В исследование NHANES были включены лица старше 18 лет (n = 41 331), участвовавшие в 8 национальных обследованиях здоровья и питания в США (1999–2014 гг.), и были оценены временные тенденции АГ, осведомленности, лечения и контроля среди молодых людей (возраст 18–39 лет) по сравнению со средним возрастом (возраст 40–59 лет) и пожилыми людьми (возраст ≥ 60 лет) [12]. С 2013 по 2014 г. 7,3% молодых людей в США страдали гипертонией. В период с 1999 по 2014 г. у молодых людей наблюдался больший рост осведомленности о гипертонии, ее лечении и контроле, чем у пожилых людей. Однако все эти компоненты контроля АГ были ниже среди молодых людей по сравнению со взрослыми среднего или пожилого возраста: осведомленность – 74,7% у молодых против 81,9% для среднего и 88,4% старшего возраста; лечение – 50,0% у молодых против 70,3 и

83,0%; контроль – 40,2% против 56,7 и 54,4% соответственно [12].

Отчет CDCP в США, 2017–2018 гг. [23], основан на данных NHANES с использованием уже новых критериев АГ по рекомендациям ACC/AHA, 2017 > 130/85 мм рт. ст. [9]. По данным отчета распространенность АГ среди взрослых в США в возрасте 18 лет и старше составила 45,4% и была выше среди мужчин (51,0%), чем среди женщин (39,7%) с поправкой на возраст. Распространенность АГ увеличивалась с возрастом и составляла 22,4% среди лиц в возрасте 18–39 лет, увеличивалась до 54,5% в 40–59 лет и 74,5% в возрасте 60 лет и старше. Как у мужчин, так и у женщин наблюдалась схожая картина увеличения частоты АГ с возрастом. При этом распространенность АГ была выше среди мужчин, чем среди женщин в возрасте 18–39 лет (31,2 против 13,0%) и 40–59 лет (59,4 против 49,9%), но частота заболевания существенно не отличалась между мужчинами и женщинами в возрасте 60 лет и старше (75,2 против 73,9%). По данным указанного исследования, среди всех взрослых распространенность АГ с поправкой на возраст была выше среди чернокожих неиспаноговорящих (57,1%), чем среди белых неиспаноговорящих (43,6%) и испаноговорящих (43,7%) взрослых. Среди мужчин распространенность АГ с поправкой на возраст была выше среди неиспаноговорящих чернокожих (57,2%), чем среди неиспаноговорящих белых (50,2%) и испаноговорящих (50,1%) взрослых. Процент АГ был одинаковым у белых неиспаноговорящих и испаноговорящих мужчин. Среди женщин распространенность АГ с поправкой на возраст была выше среди неиспаноговорящих чернокожих (56,7%), чем среди неиспаноговорящих белых (36,7%) и испаноговорящих (36,8%) взрослых. Как у белых неиспаноговорящих, так и у испаноговорящих мужчин распространенность АГ с поправкой на возраст была выше, чем у женщин той же расы и группы испаноязычного происхождения.

У всех взрослых в возрасте 18 лет и старше уровень образования был связан с распространенностью АГ. У выпускников колледжей частота АГ была ниже (38,5%), чем у лиц со средним школьным образованием или менее (47,0%) или при образовании выше средней школы/колледжа (50,5%). У мужчин распространенность АГ была самой высокой среди лиц с образованием выше средней школы/колледжа (57,6%) по сравнению с имеющими среднее образование или менее (50,0%) или выпускниками колледжей (46,7%). Наблюдаемая разница между мужчинами со средним школьным образованием или ниже и с высшим образованием не была статистически значимой. У женщин распространенность АГ была значительно ниже среди выпускников колледжей (31,3%), чем среди имевших среднее образование и ниже (42,9%) или при образовании выше средней школы/колледжа (43,9%). У мужчин распространенность АГ была значительно выше, чем у женщин, во всех категориях образования.

В проспективном когортном китайском исследовании (China Kadoorie Biobank Study) [24] приняли участие 500 223 участников в возрасте от 35 до 74 лет (41% мужчин и 59% женщин) из общей популяции Китая. Измерения АД регистрировались в рамках базового обследования с 25.06.2004 по 05.08.2009; до 01.01.2014 было зарегистрировано 7 028 смертей от ССЗ (среднее наблюдение 7,2 года). В целом у 32,5% участников была диагностирована АГ, распространенность которой увеличивалась с возрастом (с 12,6% в 35–39 лет до 58,4% в 70–74 лет) и существенно варьировала в зависимости от региона проживания (диапазон 22,7–40,7%). Из тех, у кого была АГ, 30,5% получили диагноз от врача; из тех, у кого была диагностирована АГ, 46,4% проходили лечение; из тех, кто проходил лечение, у 29,6% АГ контролировалась, в результате чего общий показатель контроля составил 4,2%. Даже среди пациентов с АГ и предшествующими ССЗ только у 13% АГ контролировалась. Неконтролируемая АГ была связана с относительным риском смертности от ССЗ, равным 4,1 (95% ДИ, 3,7–4,6), 2,6 (95% ДИ 2,4–2,9) и 1,9 (95% ДИ 1,8–2) в возрасте 35–59, 60–69 и 70–79 лет соответственно, и на их долю пришлось около трети смертей от ССЗ (приблизительно 750 000) в возрасте от 35 до 79 лет в 2010 г.

В исследовании «ИНТЕРЭПИД» показана распространенность АГ в Кыргызстане (40–44%) при учете по поводу АГ на уровне 10–15% [19].

По данным российских исследований («ЭССЕ-2») [25], в 2017 г. распространенность АГ составила 44,2% и была статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин (49,1 против 39,9%; $p < 0,0005$). Осведомленность о наличии АГ выше среди женщин – 76,8 против 69,4% мужчин, среди неосведомленных преобладали лица с АГ 1-й степени. На этом этапе проекта была проанализирована антигипертензивная терапия. Принимали антигипертензивные препараты чаще женщины, чем мужчины (65,5 против 41,8%). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента получали 49,9%, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 30,9%, бета-адреноблокаторы – 29,5%, диуретики – 22,7%, блокаторы кальциевых каналов – 15,7%, препараты центрального действия – 3,3%, другие антигипертензивные препараты – 0,2%. Контролировали АД 24,9% лиц с АГ [25].

В московской популяции в когортном исследовании «ЭССЕ» (2012–2014 гг.) за средний период наблюдения 21,8 года среднее САД увеличилось на 17,6 мм рт. ст. среди мужчин и на 8 мм рт. ст. среди женщин ($p < 0,0001$), а среднее ДАД значимо

снизилось и у мужчин, и у женщин (p < 0,0001). Среди мужчин пропорция, страдающих АГ, существенно возросла – с 42,0 до 76,2% (p < 0,0001), как и пропорция среди женщин – с 41,8 до 72,9% (p < 0,0001). Больные стали чаще принимать антигипертензивные препараты (p < 0,0001). Однако число лечащихся эффективно возросло не столь значительно: с 0,9 до 14,8% и с 3,1 до 23,7% (p < 0,0001) среди мужчин и женщин соответственно. Наибольший риск общей смертности, хотя статистически незначимый, отмечен среди лиц, страдающих АГ, но неэффективно лечащихся (относительный риск 1,728; 95% ДИ 0,790–7,780) [26].

В другом российском популяционном исследовании Know Your Heart (2015–2018 гг.) обследовано 2 353 человек в возрасте 35–69 лет с АГ. Распространенность нелеченой АГ составила 51,1% (95% ДИ 47,8–54,5) среди мужчин, 28,8% (25,4–32,5) среди женщин и 40 % (37,5–42,5) в целом. [27]

В мультицентровом исследовании HAPIEE [28] были проанализировали перекрестные данные, включая взрослых в возрасте 45–69 лет в Чехии, России, Польше и Литве, собранные в период с 2002 по 2008 г. (общая выборка 30 882 человека). Более 60% мужчин и 55% женщин имели АГ во всех выборках. Среди гипертензивных лиц более (или около) 70% мужчин и 80% женщин были осведомлены об АГ в трех центрах; в Чехии информированность была ниже (61,4% у мужчин и 69,2% у женщин). Около 50% лиц с АГ среди мужчин в Чехии, Польше и Литве и более 60% среди женщин в четырех странах получали лечение, тогда как менее 35% мужчин-гипертоников в России получали лечение. Уровень контроля АД среди всех случаев АГ у мужчин и женщин во всех странах составил менее (или около) 15 и 25% соответственно. Более 80% чешских мужчин и женщин из Чехии, Польши и Литвы, знавших о наличии у них гипертонии, получали лечение. Менее 30% мужчин и 40% женщин, получавших лечение, успешно контролировали гипертонию в каждой стране [28].

По данным обследования новосибирской популяционной выборки 55–84 лет в 2015–2018 гг. (российская ветвь проекта HAPIEE) [29], распространенность АГ составила 80,9% и была выше среди женщин, чем среди мужчин (82,6 и 78% соответственно, p < 0,001). Гипотензивную терапию получали 78,9% гипертензивных лиц, женщины чаще по сравнению с мужчинами (86,8 против 65,4%, p < 0,001), 21,1% гипертензивных лиц не получали медикаментозной терапии. Эффективный контроль АД до целевых уровней (< 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 23,4% лиц с АГ (у женщин чаще, чем у мужчин – 28,4 против 15%, p < 0,001). В числе гипотензивных средств ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 42,3% всего лиц с АГ / 25,3% в составе комбинированной терапии, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 30,3/18,9%, диуретики – 22,6/20,4%, блокаторы кальциевых каналов – 20,2/16,1%, бета-адреноблокаторы – 34,7/27,6% соответственно. Комбинированную терапию принимали 45,7% лиц с АГ. Эффективный контроль АД достигнут у 23,4% лиц с АГ и у 29,6% среди получавших терапию. Обобщенные данные ключевых исследований представлены в *таблице*.

Обсуждение

В 1980-х и начале 1990-х гг. доля лиц с АГ, которые контролировали АГ по современным европейским критериям, т. е. было достигнуто САД менее 140 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст. [2, 3, 9, 10, 30, 31], составляла менее 25% в большинстве стран с дифференциацией в зависимости от пола и возраста [14].

По данным NCD Risk Factor Collaboration 2017 г. [14], глобальное увеличение числа взрослых с повышенным АД является суммарным эффектом увеличения из-за старения и роста населения и уменьшения из-за снижения возрастно-специфической распространенности АГ. Среднее САД и ДАД существенно снизилось с 1975 по 2015 г. в странах Запада и Азиатско-Тихоокеанского региона с высоким уровнем дохода, в результате чего в этих странах произошло изменение уровней АД от наиболее высоких в мире в 1975 г. до самых низких в 2015 г. Число взрослых с повышенным АД в мире увеличилось с 594 млн в 1975 г. до 1,13 млрд в 2015 г., причем увеличение произошло в основном в странах с низким и средним уровнем дохода [14]. Показатели контроля АГ со временем улучшились, достигая 60–70% в некоторых странах в настоящее время [15]. Как и показатели осведомленности и лечения, этот рост в основном произошел в 1990-х и начале – середине 2000-х гг., с тех пор положительная динамика замедлилась, а после середины 2000-х гг. в большинстве стран и возрастных группах наступило плато.

В недавнем мультипопуляционном исследовании NCD-RisC, 2019 г., проанализированы уровни АГ и ее контроля в 123 национальных исследованиях в выборках 40–79 лет за период 2011–2017 гг. [15]. Этот анализ показал, что даже в странах с самыми высокими показателями контроля, а именно в Канаде, Южной Корее, США и Германии, плато кривой контроля АГ составило менее 70% в возрастном диапазоне 40–79 лет. Неоптимальный контроль был частично обусловлен тем, что некоторые лица с гипертонией не получали лечения, а частично тем, что уровень контроля АГ среди тех, кто проходил лечение, составлял не более 80% [15]. В указанном исследовании в Канаде, Южной Корее, Австралии и Великобритании отмечена наиболее низкая распространенность АГ, а в Финляндии

Осведомленность, лечение и контроль АГ, по данным популяционных и мультипопуляционных исследований различного дизайна
Awareness, treatment and control of hypertension according to population and multipopulation studies of various designs

Исследование, источник / Study, reference	Выборка, возраст / Sample, age	Дизайн, популяция / Design, population	Распространенность АГ / HT prevalence	Осведомленность о наличии АГ / Awareness of the presence of HT	Лечение АГ / HT treatment	Контроль АГ / HT control
B. Zhou et al., 2019 [15], NCD-RisC	n = 526 336, м., ж. 40–79 лет / m., f. 40–79 y.o.	12 стран: Австралия, Канада, Финляндия, Германия, Италия, Ирландия, Япония, Новая Зеландия, Южная Корея, Испания, Великобритания, США / 12 countries: Australia, Canada, Finland, Germany, Italy, Ireland, Japan, New Zealand, S. Korea, Spain, UK, USA	**Макс. частота:** 52% ж., 59% м. – Финляндия / **Max frequency:** 52% .f.; 59% m. – Finland **Мин. частота:** 33–36% ж., 34–39% м. – Австралия, Канада / **Min frequency:** 33–36% f.; 34–39% m. Australia, Canada	**Макс. частота:** 86–87% ж. – США, Германия; 82–84% м. – Германия, Канада / **Max frequency:** 86–87% f. – USA, Germany; 82–84% m. – Germany, Canada **Мин. частота:** 56% ж.; 46% м. – Ирландия / **Min frequency:** 56% f.; 46% m. – Ireland	**Макс. частота:** 80% ж. – США, Германия; 81% м. – Канада / **Max frequency:** 80 % f. – USA, Germany, 81% m. – Canada **Мин. частота:** 50% ж., 39% м. – Ирландия / **Min frequency:** 50% f.; 39% m. – Ireland	**Макс. частота:** 50–58% ж.; 48–69% м. – Канада, Германия / **Max frequency:** 50–58% f.; 48–69% m. – Canada, Germany **Мин. частота:** 26–31% ж.; 17–26% м. – Ирландия, Япония, Италия, Испания, Финляндия / **Min frequency:** 26–31% f.; 17–26% m. – Ireland, Japan, Italy, Spain, Finland
B. Zhou et al., 2021 [16], NCD-RisC	n = 104 млн, м., ж. 30–79 лет / n = 104 million (m. , f.) 30–79 y.o.	1 201 популяционное исследование (кросс-секционное, долгосрочное, с 1990 по 2019 г.), 200 стран: Европа, Северная и Южная Америка, Азия, Африка / 1 201 population-studies (cross-sectional, long-term from 1990 to 2019) 200 countries. Europe, N. and S. America, Asia, Africa	**2019:** 32% (30–34) ж. / f.; 34% (32–37) м. / m. **Макс. частота:** > 50% ж. –Тиволо (Океания), > 45% – страны Центральной и Восточной Европы, Центральной Азии, Океании, Южной Африки, Южной Америки; > 50% м. – страны Центральной и Восточной Европы (Польша, Румыния, Венгрия, Литва), Центральной Азии (Таджикистан), Южной Америки (Аргентина, Парагвай), > 60% – Парагвай / **Max frequency:** > 50% f. – Tivoli (Oceania), > 45% –countries of the C. and E. Europe, C.Asia, Oceania, S.Africa, S.American; > 50% m. – C. and E.Europe (Poland, Romania, Hungary, Lithuania), C.Asia (Tajikistan), S.America (Argentina, Paraguay), > 60% – Paraguay **Мин. частота:** < 20% ж. – Перу, Канада; < 30% ж. – страны Западной Европы, Юго-Восточной и Южной Азии (Китай, Тайвань), Южной и Северной Америки (Эквадор, США); < 30% м. – Канада, Великобритания, страны Южной Америки (Перу, Эквадор), Северная Корея, Тайвань, страны Южной Азии (Камбоджа, Таиланд), Океании, Южной и Восточной Африки / **Min frequency:** < 20% f. – Peru, Canada, < 30% f. – countries of the W.Europe, S.-E. and S.Asia (China, Taiwan), N. and S.America (Ecuador, USA); < 30% m. – Canada, UK, S.America (Peru, Ecuador), S.Korea, Taiwan, S.Asia (Cambodia, Thailand), Oceania, S. and East. Africa	**2019:** 59% (55–62) ж. / f.; 49% (46–52) м. / m.	**2019:** 47% (43–51) ж. / f., 38% (35–41) м. / m. **Макс. частота:** > 70% ж. – Южная Корея, Казахстан, Канада, Исландия, Португалия, страны Южной Америки (Венесуэла, Сальвадор), > 70% м. – Канада, Исландия / **Max frequency:** > 70% f. – S.Korea, Kazakhstan, Canada, Iceland, Portugal, S.Asia, S.America (Venezuela, El Salvador), > 70% m.– Canada, Iceland **Мин. частота:** < 20% ж. – Океания (Соломоновы острова), Южная Африка (Мозамбик, Эфиопия, Танзания), 11% – Руанда (Южная Африка), <20% м. – Албания, Непал, Кирибати, Индонезия, Судан, <15% м. – Океания (Соломоновы острова, Вануату), ЦАР, Мадагаскар, Мозамбик, Танзания, Нигер, < 10% м. – Кения, Руанда / **Min frequency:** < 20% f. – Oceania (Solomon Islands), S.Africa (Mozambique, Ethiopia, Tanzania), 11% – Rwanda (S.Africa), < 20% m. – Albania, Nepal, Kiribati, Indonesia, Sudan, < 15% m. – Oceania (Solomon Islands, Vanuatu), CAR, Madagascar, Tanzania, Niger, < 10% m. – Kenya, Rwanda	**2019:** 23% (20–27) ж. / f.; 18% (16–21) м. / m. **Макс. частота:** > 50% ж. – США, Канада, Исландия, Португалия, Коста-Рика, > 60% м. – Канада, > 50% м. – Исландия / **Max frequency:** > 50% f. – USA, Canada, Iceland, Portugal, Costa Rica. > 60% m. – Canada, > 50% m. – Iceland **Мин. частота:** < 10% ж., м. – Непал, Индонезия, Субсахарская Африка, Океания, страны Северной Африки, Центральной и Южной Азии, Восточной Европы (ж. – Молдова, Таджикистан, м. – Беларусь, Литва, Молдова), < 5% м. – ЦАР, Мозамбик, Индонезия, Вануату / **Min frequency:** < 10% f. m. – Nepal, Indonesia, Subsah. Africa, Oceania, countries of N.Africa, C.and S.Asia and East. Europe (f. – Moldova, Tajikistan, m. – Belarus, Lithuania, Moldova), < 5% m. – CAR, Mozambique, Indonesia, Vanuatu
Lewington S. et al., 2016 [24], China Kadoorie Biobank Study	n = 500 223, 205 167 м. / m., 295 056 ж. / f., 35–74 лет / y.o.	Проспективное когортное исследование общей популяции Китая / A prospective cohort study of the general population of China	32,5% оба пола / both sexes, 33,7% м. / m., 31,9% ж. / f.	30,5% оба пола / both sexes; 27,8% м. / m.; 32,5% ж. / f.	46,4% оба пола / both sexes; 48,3% м. / m.; 45,1% ж. / f.	29,6% оба пола / both sexes; 29,5% м. / m.; 29,4% ж. / f.
Mills K. et al., 2016 [20]	n = 968 419, м., ж. старше 20 лет / m., f. over 20 y.o.	Систематический анализ 135 популяционных исследований, 90 стран, 6 географических регионов; страны с СВД и СНСД / Systematic analysis of 135 population-based studies, 90 countries, 6 geographical regions; HIC and LMIC	**2010:** 30,8% (29,2, 32,5); 32,1% (29,7, 34,4) м. / m.; 29,5% (27,3, 31,7) ж. / f. **Макс. частота:** > 50% м. – Финляндия; > 50% ж. – Украина **Мин. частота:** < 10% м.; < 15% ж. – Йемен, Субсахарская Африка (Буркина-Фасо); СВД: 31,6% м., 25,3% ж.; СНСД: 31,7% м., 31,2% ж. / **Max frequency:** >50% m. – Finland; >50% f. – Ukraine **Min frequency:** < 10% m.; <15% f. – Yemen, Subsah.Africa (Burkina Faso); HIC: 31,6% m., 25,3% f. LMIC: 31,7% m., 31,2% f.	**2010:** 46,5% (41,9, 51,1); 40,2% (34, 46,5) м. / m.; 52,9% (46,1, 59,6) ж. / f. **Макс. частота:** > 70% м. – Германия, Пуэрто-Рико, Сингапур, США; > 80% ж. – Германия, США, Уругвай, Пуэрто-Рико / **Max frequency:** >70% m.- Germany, Puerto Rico, Singapore, USA; >80% f. – Germany, USA, Uruguay, Puerto Rico **Мин. частота:** < 15% м. – Субсахарская Африка; < 20% ж. – Субсахарская Африка (Гана, Мозамбик); СВД: 67%, 61,8% м.; 72,2% ж.; СНСД: 37,9%; 31,2% м.; 44,7% ж. / **Min frequency:** <15% m. – Sub.Sah. Africa < 20% f. are Sub.Sah. Africa (Ghana, Mozambique); HIC: 67%,61,8% m.; 72,2% f.; LMIC: 37,9%; 31,2% m.; 44,7% f.	**2010:** 36,9% (33,8, 40); 30,3% (26,1, 34,5) м. / m.; 43,6% (39,1,48,1) ж. / f. **Макс. частота:** > 65% м. – Пуэрто-Рико, США. > 70% ж. – США, Пуэрто-Рико, Корея, Бразилия, Панама / **Max frequency:** > 65% m. – Puerto Rico, USA; > 70% f. – USA, Puerto Rico, Korea, Brazil, Panama **Мин. частота:** < 10% м. – Албания, Гана Мозамбик < 12% ж. – Субсахарская Африка (Гана, Мозамбик); СВД: 55,6%,49,4% м.; 61,7% ж.; СНСД: 29%, 22,3% м.; 35,9% ж. / **Min frequency:** < 10% m. – Albania, Ghana, Mozambique; < 12% f. Sub-Sah. Africa (Ghana, Mozambique) HIC: 55,6%,49,4% m.; 61,7% f.; LMIC: 29%, 22,3% m.; 35,9% f.	**2010:** 13,8% (11,4, 16,3); 10,9% (7,7, 14,2) м. / m.; 16,8% (13,1, 20,5) ж. / f. **Макс. частота:** > 45% м.; > 50% ж. – США / **Max frequency:** >45% m.; >50% f. – USA **Мин. частота:** < 5% м. – Китай, Вьетнам, Украина, Армения, Азербайджан, Иран, Мексика, < 2% м. – Субсахарская Африка, Албания; < 5% ж. – Китай, Албания, Субсахарская Африка,< 2% ж. – Гана; СВД: 50,4%; 49,1 м.; 51,5 ж.; СНСД: 26,3%; 23,4% м.; 28,1 ж. / **Min frequency:** < 5% m. – China, Vietnam, Ukraine, Armenia, Azerbaijan, Iran, Mexico, < 2% m. Sub-Sah. Africa, Albania; < 5% f. – China, Albania, Sub-Sah. Africa, < 2% f. – Ghana. HIC: 50,4%; 49,1 m.; 51,5f. LMIC: 26,3%; 23,4% m.; 28,1 f.
Zhang Y. et al., 2017 [12], NHANES (1999–2014)	n = 41 331, 20 765 м. / m., 20 566 ж. / f., 18– ≥ 60 лет / y.o.	Кросс-секционное, долгосрочное, 1999–2014 гг., США, белые и афроамериканцы неиспанской расы, американцы мексиканского происхождения / Cross-sectional, long-term 1999–2014. USA; non-Hispanic whites and blacks, Mexican-Americans	**2013–2014 гг.**: 31,6% (нестанд. / not stand.), 29,4% (0,9) (станд. по возрасту / age-stand.). 18–39 лет – 7,3%; 40–59 – 32,7%; 60+ – 40,3%	Оба пола / both sexes: 18–39 – 74,7%; 40–59 – 81,9%; 60+ – 88,4%	Оба пола / Both sexes: 18–39 – 50,0%; 40–59 – 70,3%; 60+ – 83% /	Оба пола / Both sexes: 18–39 – 40,2%; 40–59 – 56,7%; 60+ – 54,4%

Petersen J. et al., 2020 [27], KYH Project	n = 2 353, 1 265 ж. / f., 1 088 м. / m. 35–69 лет / years	Одномоментное популяционное исследование, Архангельск и Новосибирск (РФ) / Cross-sectional population study Arkhangelsk and Novosibirsk (Russia)	**Нелеченная АГ среди лиц с АГ / Untreated hypertension among persons with HT:** 40% (37,5–42,5) оба пола / both sexes; 51,1% (47,8–54,5) м. / m.; 28,8% (25,4–32,5) ж. / f.	NA	Среди леченных / Among treated persons: 85,3% м. / m.; 85% ж. / f.; среди нелеченных / Among untreated persons: 37,5% м. / m.; 40% ж. / f.	Среди лиц с АГ / Among persons with HT: 60% оба пола / both sexes; 49,9% м. / m., 71,2% ж. / f.
Joffres M. et al., 2013 [13]	n = 6 873, 10 003/3 485 (Великобритания/ США/ Канада), м. и ж. 20–79 лет / n = 6 873, 10 003/ 3 485 (UK/USA/Canada), m., f. 20–79 y.o.	Популяционные одномоментные исследования, 2006–2009 гг., Великобритания, США и Канада / Population cross-sectional studies (2006–2009): UK, USA, Canada	**Макс. частота:** 30% оба пола – Великобритания, 32,9% м., 27,3% ж.; 29% – США, 29,4% м., 28,8 ж. / **Max frequency:** 30% both sexes (UK, 32.9% m., 27.3% f.), **Мин. частота:** 19,5% оба пола – Канада, 19,7 м., 19,3 ж. / **Min frequency:** 19.5% both sexes (Canada, 19.7 m., 19.3 f.)	NA	**Макс. частота:** 83% оба пола (80,4% м., 86,5% ж.) – Канада; 81% оба пола (77,7% м., 84,6% ж.) – США / **Max frequency:** 83% both sexes (80,4% m., 86,5% f.) – Canada, 81% both sexes (77,7% m., 84,6% f.) – USA **Мин. частота:** 65% оба пола (60,6% м., 70,7% ж.) – Великобритания / **Min frequency:** 65% both sexes (60,6% m., 70,7% f.) – UK	**Макс. частота:** 80% оба пола (76,5 м., 83,3 ж.) – Канада; 74% оба пола (69,1% м., 79,1% ж.) – США / **Max frequency:** 80% both sexes (76,5 m., 83,3 f.) – Canada; 74% both sexes (69,1% m., 79,1% f.) – USA **Мин. частота:** 51% оба пола (45,1% м., 58,2% ж.) – Великобритания / **Min frequency:** 51% both sexes (45,1% m., 58,2% f.) – UK
Basu S. et al., 2013 [21], WHO SAGE Study	n = 47 443, м. / m., ж. / f., ≥ 18 лет / y.o	Национальное исследование домохозяйств, 6 стран (Китай, Гана, Россия, Мексика, Индия, Южная Африка) / National household survey, 6 countries (China, Ghana, Russia, Mexico, India, S. Africa)	**Макс. частота:** 52% – Россия / **Max frequency:** 52% – Russia **Мин. частота:** 23% – Индия / **Min frequency:** 23% – India	**Макс. частота:** 70% – Россия / **Max frequency:** 70% – Russia **Мин. частота:** 17% – Гана / **Min frequency:** 17% – Ghana	**Впервые диагностирована АГ / First ever diagnosed HT:** 30% – Россия / Russia; 83% – Гана / Ghana	**Не получали лечение / Did not receive treatment:** 35% – Россия / Russia; 87% – Гана / Ghana
Kotseva K. et al., 2019 [11], EUROASPIRE V	n = 8 261, м., ж. 18- < 80 лет, после коронарного события/ вмешательства / n = 8,261, m.,f. 18- < 80 y.o. old, after coronary event/intervention	Одномоментное исследование EUROASPIRE V, 131 центр, 27 европейских стран / Cross-sectional study (EUROASPIRE V), 131 centers, 27 European countries	71% – АД / ВР ≥ 130/80 мм рт. ст. / mmHg 42% – АД / ВР ≥ 140/90 мм рт. ст. / mmHg (≥ 140/85+СД) 12% – АД / ВР ≥ 160/100 мм рт. ст. / mmHg	В среднем / On the average – 85%	Принимали препараты классов АГТ – 95% (78% – препараты, специально для снижения АД) / Received drugs of the AHT classes – 95% (78% of them – drugs specifically to reduce BP)	54% оба пола / both sexes
Шальнова С.А. и соавт., 2006 / Shalnova S.A. et al., 2006 [44]	n = 32 444, м. / m., ж. / f., 15–75 лет / y.o.	Одномоментное мультицентровое исследование российской популяции / Cross-sectional multicenter study Russian population	39,5% оба пола / both sexes; 37,2% м. / m.; 40,4% ж. / f.	77,9% оба пола / both sexes; 75% м. / m.; 80,3% ж. / f.	59,4% оба пола / both sexes; 53,1% м. / m.; 63,1% ж. / f.	21,5% оба пола / both sexes; 20,5% м. / m.; 22,5% ж. / f.
Бойцов С.А. и соавт., 2014, ЭССЕ – РФ / Boytsov S.A. et al., 2014, ESSE-RF [18]	n = 15 300, 5 563 м. / m., 9 737 ж. / f., 25-64 лет / y.o.	Одномоментное мультицентровое исследование российской популяции / Cross-sectional multicenter study Russian population	44,0% (0,4) оба пола / both sexes; 40,8% (0,5) ж. / f.; 48,2% м. / m.	73,1% (0,7) оба пола / both sexes; 78,9% (1,1) ж. / f.; 67,6% (1,0) м. / m.	50,5% оба пола / both sexes; 60,9% (2,8) ж. / f.; 39,5% (1,0) м. / m.	22,7% (0,7) оба пола / both sexes; 30,9% (1,2) ж. / f.; 14,4% (0,8) м. / m.
Баланова Ю.А. и соавт., 2019, «ЭССЕ-2» / Yu.A. Balanova et al., 2019, ESSE-2 [25]	n = 6 714, 3 000 м. / m., 3 714 ж. / f. 25–64 лет / y.o.	Одномоментное мультицентровое исследование российской популяции / Cross-sectional multicenter study Russian population	44,2% ± 0,6 оба пола / both sexes; 39,9% ± 0,7 ж. / f.; 49,1% ± 0,9 м. / m.	76,8% ж. / f.; 69,4% м. / m. 42,0% ± 0,02 (АГ / НТ 1-й ст.) 19,1% ± 0,02 (АГ / НТ 2-й ст.) 8,1% ± 0,01 (АГ / НТ 3-й ст.)	53,0% ± 1,0 оба пола / both sexes; 65,5% ± 1,7 ж. / f.; 41,8% ± 1,3 м. / m.	24,9% ± 0,91 оба пола / both sexes; 34,1% ± 1,6 ж. / f.; 16,5% ± 1,1 м. / m.
Малютина С.К. и соавт., 2020 / Malyutina S.K. et al., 2020, the HAPIEE Project [29]	n = 3 898, м. / m., ж. / f. 55–84 лет / y.o.	Когортное популяционное исследование, третья волна, российская ветвь: Новосибирск / Cohort population study, wave-3 Russian branch: Novosibirs	80,9% оба пола / both sexes; 82,6% ж. / f.; 78% м. / m.	NA	78,9% оба пола / both sexes; 86,8% ж. / f.; 65,4% м. / m.	23,4% оба пола / both sexes; 28,4 % ж. / f.; 15%, м. / m.
Lu W., 2022, the HAPIEE Project [28]	n = 30 882, м. / m., ж. / f., 30–69 лет / y.o.	Мультицентровое когортное исследование (кросс-секционная часть, 2002–2008 гг.), Чешская Республика, Россия, Польша, Литва / Multicenter cohort study (cross-sectional part, 2002–2008) Czech Rep., Russia, Poland, Lithuania	**Макс. частота:** 73,3% м. – Чешская Республика; 66,8% ж. – Россия / **Max frequency:** 73,3% m. – Czech Republic; 66,8% f. – Russia **Мин. частота:** 63,3% м. – Россия; 56,8% ж. – Польша / **Min frequency:** 63,3% m. – Russia; 56,8% f. – Poland	**Макс. частота:** 75,8% м., 86,2% ж. – Литва / **Max frequency:** 75,8% m.; 86,2% f. – Lithuania **Мин. частота:** 61,4% м., 69,2% ж. – Чешская Республика / **Min frequency:** 61,4% m.; 69,2% /f. – Чешская Республика	**Макс. частота:** 80,6% м.; 87,7% ж. – Чешская республика / **Max frequency:** 80,6% m.; 87,7% f. – Czech Republic **Мин. частота:** 50,8% м.; 70,7% ж. – Россия / **Min frequency:** 50,8% m.; 70,7% f. – Russia	**Макс. частота:** 27% м.; 37,8% ж. – Польша / **Max frequency:** 27% m.; 37,8% f. – Poland **Мин. частота:** 20,9% м. – Чешская Республика 21% m. – Россия; 25,7% ж. – Россия / **Min frequency:** 20,9% m. – Czech Republic; 21% m. – Russia; 25,7% f. – Russia

Примечание: *АГ – артериальная гипертензия; м – мужчины; ж – женщины; В – восточный; З – западный; Ю – южный; С – северный; Ц – центральный; Макс – максимальный; Мин – минимальный; СВД – страны с высоким уровнем дохода; СНСД – средним/низким уровнем.*

Note: *m – male; f – female; E – east; W – west; S – south; N – north; C – central; Max – maximal; Min – minimal; HIC – high-income countries; HT – arterial hypertension; LMIC – low/middle-income countries; y.o. – years old.*

– самая высокая среди 12 стран (6 стран Европы, страны Северной Америки, Австралия, Япония, Южная Корея, Новая Зеландия) [15].

Более свежий крупный анализ мировых тенденций распространенности, лечения и контроля АГ с 1990 по 2019 г. проведен в исследовании NCD-RisC 2021 г. [16], включавшем 1 201 популяцию и 104 млн участников из около 200 стран. Показатели лечения и контроля улучшились в большинстве стран с 1990 г., но авторы обнаружили незначительные изменения в большинстве стран Африки к югу от Сахары и Океании. Наибольшие улучшения отмечены в странах с высоким уровнем дохода, Центральной Европе и некоторых странах с доходом выше среднего и высоким уровнем дохода в последнее время, включая Коста-Рику, Тайвань, Казахстан, Южную Африку, Бразилию, Чили, Турцию и Иран [16, 19].

В ряде крупных мультипопуляционных исследований проанализированы уровни распространенности АГ, осведомленности о наличии заболевания, лечения и контроля АГ в кластерах стран в зависимости от уровня дохода [11, 12, 19, 20]. Показано, что значительные региональные различия в бремени АГ сопровождаются низким уровнем осведомленности, лечения и контроля в странах с низким и среднем уровнем дохода по сравнению с высоким: по оценкам анализа, осведомленность о наличии АГ составила 67% в странах с высоким уровнем дохода и 38% в странах с низким и средним уровнем дохода [19, 20]. На фоне широкого применения антигипертензивной терапии глобальный средний уровень АД оставался постоянным или незначительно снижался в течение последних четырех десятилетий. Напротив, распространенность АГ возросла, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Различия в уровнях факторов риска развития АГ, таких как высокое потребление натрия, низкое потребление калия, ожирение, употребление алкоголя, гиподинамия и нездоровое питание, могут частично объяснить региональную неоднородность в распространенности гипертонии. Авторы заключают, что, несмотря на высокую распространенность заболевания, доля осведомленности о гипертонии, ее лечении и контроле АД недостаточна, особенно в странах с низким и среднем уровнем дохода, и существует мало всеобъемлющих оценок экономического воздействия гипертонии [20]. В целом социальная эпидемиология гипертонии в странах со средним уровнем дохода, по-видимому, коррелирует с увеличением распространенности ожирения, а показатели контроля АГ наиболее низкие в категории взрослых мужчин среди обследованных широких половозрастных групп в различных странах [21].

Следует отметить, что высокая приверженность женщин гипотензивной терапии получена в ряде исследований [13, 17, 29, 32]. В то же время в исследовании Tromsø контроль АД после ИМ был выше у мужчин [22], в исследовании NHANES, 2013–2014 гг., приоритет женщин определен только для возраста младше 40 лет [12]. Причины разнонаправленных гендерных зависимостей могут быть связаны с лучшей заботой о здоровье у женщин без ССЗ или в молодом возрасте, чем у мужчин [12], но после ИМ описан более регулярный контроль факторов риска у мужчин [22].

Существенное значение имеют связи метаболических нарушений с неэффективным лечением АГ [12, 32–34]. Например, в исследовании NHANES шанс ожирения среди гипертоников был в 2,8 раза выше среди молодых по сравнению с группой старше 40 лет [12]. В работе российских ученых [33] по обобщенным данным трех популяционных исследований обнаружено, что при коррекции на возраст, образование, статус курения и потребления алкоголя и повышенную частоту сердечных сокращений вероятность АГ увеличивается с ростом частоты ожирения у лиц обоего пола в 4,5–18 раз [33].

Поскольку наблюдаемое увеличение продолжительности жизни сопровождается старением населения и, соответственно, увеличением количества малоподвижных пациентов с избыточной массой тела, прогнозируется, что распространенность АГ будет расти во всем мире. Согласно прогнозу, к 2025 г. число пациентов АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 млрд [5]. В российской когорте проекта HAPIEE в Новосибирске в группе неэффективного контроля АД отмечен более высокий уровень глюкозы крови, чем в группе с эффективным контролем [29]. Важным является влияние длительного стажа АГ на неэффективность контроля, что может быть связано с выраженной степенью АГ, коморбидностью, ограничивающей терапию у пожилых [12, 35], поражением органов-мишеней, осложнениями [36]. Так, для нового индикатора «время с целевым уровнем АД» (TIme at TaRgEt, TITRE) показана ассоциация со снижением риска ССЗ на 70–75% [34].

В исследовании NHANES [12] ухудшение осведомленности пациентов о гипертонии, ее лечении и контроле у молодых людей в целом было в основном обусловлено худшими показателями у молодых взрослых мужчин по сравнению с молодыми взрослыми женщинами. Более частые посещения медицинских учреждений молодыми взрослыми женщинами объясняли около 28% различий в осведомленности, связанных с полом, 60% различий в лечении и 52% различий в контроле. Эти результаты свидетельствуют о том, что улучшение доступа к медицинской помощи и вовлеченности в нее может улучшить контроль АГ у молодых людей, осо-

бенно у молодых взрослых мужчин, и снизить риск ССЗ на протяжении всей жизни [12].

По оценке тенденций развития артериальной гипертензии в США по новым критериям, распространенность АГ с поправкой на возраст снизилась с 47,0% в 1999–2000 гг. до 41,7% в 2013–2014 гг., а затем увеличилась до 45,4% в 2017–2018 гг. Мужчины следовали аналогичной схеме: распространенность с поправкой на возраст снизилась с 51,7% в 1999–2000 гг. до 45,2% в 2013–2014 гг., а затем увеличилась до 51,0% в 2017–2018 гг. Однако распространенность АГ у женщин с поправкой на возраст существенно не изменилась с 1999–2000 гг. (42,0%) по 2017–2018 гг. (39,7%). 45% взрослых американцев страдали гипертонией в 2017–2018 гг., и распространенность ее увеличивалась с возрастом до трех-четвертых взрослых в возрасте 60 лет и старше. Распространенность АГ была самой высокой среди неиспаноговорящих чернокожих мужчин и женщин. Уровень образования, в частности выпуск из колледжа, был связан с более низкой распространенностью АГ в 2017–2018 гг. В период с 1999–2000 гг. по 2017–2018 гг. распространенность АГ снизилась, а затем увеличилась среди мужчин, но среди женщин не наблюдалось существенной тенденции [23].

В проспективном когортном китайском исследовании (China Kadoorie Biobank Study) [24] около трети взрослых в этой национальной когорте страдали гипертонией, а неконтролируемая АГ была связана с увеличенным риском смертности от ССЗ. Уровни диагностики, лечения и контроля были значительно ниже, чем в западных популяциях, и были связаны со значительным превышением смертности [24].

В России имеется серия популяционных исследований по распространенности АГ и контролю АГ, осведомленности больных: программа ВОЗ MONICA [37–41], Всесоюзная кооперативная программа по эпидемиологии ИБС и атеросклероза в 1980-х гг. [42, 43], федеральная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» [44, 45] и в последующем многоцентровой проект «ЭССЕ» [17, 18, 25, 44, 49], исследования российских центров EUROASPIRE [46], HAPIEE [29] и КУН («Узнай свое сердце») [27, 47, 48]. Одновременно имеются единичные исследования антигипертензивной терапии в российской популяции в современный период, где эти аспекты анализировали в многоцентровом проекте «ЭССЕ» в 2012–2013 гг. [17, 18], в российской ветви проекта EUROASPIRE [46], в российской ветви проекта HAPIEE в нашем исследовании в Новосибирске [29].

С отсутствием приема антигипертензивных препаратов ассоциированы возраст, наличие ИБС, у мужчин – проживание в городе и пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Неэффективное лечение у мужчин наблюдалось чаще при наличии абдоминального ожирения и ИБС. У женщин негативное влияние оказывали возраст, проживание в сельской местности и ожирение [25].

В популяционном исследовании Know Your Heart (КУН; «Узнай свое сердце»), проведенном в Архангельске и Новосибирске в 2015–2018 гг., выявлена относительно высокая распространенность нелеченной АГ, особенно у мужчин. Факторами, связанными с нелеченной гипертонией по сравнению с леченной АГ, были более молодой возраст, самооценка здоровья как очень хорошего, отсутствие ожирения, ССЗ в анамнезе, признаков сахарного диабета или хронического заболевания почек, отсутствие обращения к врачу первичной медико-санитарной помощи в предшествующем обследованию году, а также факт курения для мужчин, проблемы с употреблением алкоголя для женщин и категории лиц, работающих полный рабочий день с более низким уровнем образования [27].

В другой работе J. Peterson и соавт., 2020 г., объединившей исследования КУН в РФ (n = 2 284), 2015–2018 гг., и Tromsø 7 в Норвегии (n = 5 939), 2015–2016 гг., среди всех участников с АГ независимо от статуса лечения контроль АД был достигнут у 22% мужчин (в обоих исследованиях), в то время как среди женщин показатель составил 33% в Tromsø 7 и 43% в исследовании КУН. В обоих выборках уровень нелеченной гипертонии был выше среди мужчин: у тех, кто не посещал врача общей практики в прошлом году, и у тех, кто злоупотреблял алкоголем [48].

В международном проекте HAPIEE [28] российские участники имели более высокие средние значения САД, ДАД, глюкозы плазмы натощак и общего холестерина, чем участники из других стран. Российские мужчины имели наиболее низкую распространенность АГ, но и более низкие показатели осведомленности, лечения и контроля, чем мужчины в других странах. Среди женщин у российских участниц была самая высокая распространенность АГ, но самые низкие показатели лечения и контроля, тогда как у польских участников была самая низкая распространенность, но самые высокие показатели лечения и контроля [28].

Данные обследования в Новосибирске (РФ), выборка лиц в возрасте 55–84 лет в 2015–2018 гг. (российская ветвь проекта HAPIEE) [29], показали, что профиль основных классов гипотензивной терапии в российской популяции соответствует рекомендациям по менеджменту АГ, но доля комбинированной терапии недостаточна и профиль препаратов отличается от рекомендуемой приоритетности за счет недостаточного назначения диуретиков и антагонистов рецепторов ангиотензина II. В группе неэффективного контроля АД были ниже

пропорция женщин, больший стаж АГ и выше уровень глюкозы крови, чем в группе с эффективным контролем [29].

В настоящее время выполнено исследование «ЭССЕ-РФ-3» [49], включившее 30 центров, представляющих каждый федеральный округ страны (60 тыс. человек в возрасте 35–74 лет, 2020–2022 гг.), в том числе с учетом субъектов, ранее включенных в исследования «ЭССЕ-РФ-1» и «ЭССЕ-РФ-2». Опубликование результатов исследования представит текущие данные контроля АГ в РФ.

Заключение

Артериальная гипертензия представляет собой глобальную угрозу здоровью населения, причем ишемический инсульт и ИБС наиболее тесно связаны с неблагоприятными исходами. Мероприятия по снижению среднего АД среди населения, а также выявление и контроль АГ имеют решающее значение для предотвращения осложнений. Тем не менее показатели контроля недостаточны даже в развитых странах, а в ряде стран нет официальных программ по контролю АГ. Несмотря на наличие рекомендаций по менеджменту АГ и эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов, контроль АГ весьма труден и около 50% гипертензивных пациентов не достигают целевых уровней АД. Совершенствование методов выявления, лечения и контроля АГ существенно варьирует между популяциями. Недавние тенденции демонстрируют, что двойной подход в снижении АГ через первичную профилактику и улучшение лечения и контроля достижим не только в странах с высоким доходом, но также в условиях среднего и низкого дохода. Соответственно, во всем мире оправдано и важно внедрение скоординированных программ по улучшению профилактики, выявления, лечения и контроля артериальной гипертензии, а также информирования больных.

Конфликт интересов

Е.В. Маздорова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Б.А. Аскетова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Рябиков заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.К. Малютина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано грантом РНФ № 24-15-00433.

Информация об авторах

Маздорова Екатерина Викторовна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0415-6478

Аскетова Бермет Аскетовна, ординатор 2-го года обучения по специальности «кардиология» Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-5001-3587

Рябиков Андрей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9868-855X

Малютина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Author Information Form

Mazdorova Ekaterina V., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinical Presentation of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0415-6478

Asketova Bermet A., 2nd year Clinical Resident (Cardiology), Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-5001-3587

Ryabikov Andrey N., PhD, Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinical Presentation of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9868-855X

Malyutina Sofia K., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Ethiopathogenesis and Clinical Presentation of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Institution “Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis: World Health. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/ (accessed 23.06.2024)
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the managem.t of arterial hypertension. The Task Force for the managem.t of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии.2019;16(1):6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. WHO. Regional Office for Europe. ([2005]). European health for all database ([HFA-DB]). Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/108565 (accessed 24.02.2024]
5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365(9455): 217–223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1
6. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360(9349):1903–1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8
7. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H., Jeppesen J., Ibsen H., Jorgensen T., Broda G., Palmieri L., Giampaoli S., Donfrancesco C., Kee F., Mancia G., Cesana G., Kuulasmaa K., Sans S., Olsen M.H.; MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk,Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. Hypertension. 2012;60(5):1117–1123. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400
8. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens. 2007; 20(3):338–341. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.
9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E.Jr., Collins K.J., Himmelfarb C.D., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Managem.t of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
10. Mancia G., Kreutz R., Brunstr€omc M., Burnierd M., Grassie G., Januszewiczf A., Muiesan M.L., Tsioufis K., Agabiti-Rosei E., Algharably E.A.E., et al. 2023 ESH Guidelines for the managem.t of arterial hypertension. The Task Force for the managem.t of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J of Hypertesion, 2023; 41(12): 1874-2071. Doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
11. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., Rydén L., Hoes A., Grobbee D., Maggioni A., Marques-Vidal P., Jennings C., Abreu A., et al.; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350.
12. Zhang Y., Moran A.E. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatm.t, and Control of Hypertension among Young Adults in the United States, 1999–2014. Hypertension. 2017;70(4):736–742. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801.
13. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C., Robitaille C., Loustalot F., Poulter N., McAlister F.A., Johansen H., Baclic O., Campbell N. Hypertension prevalence, awareness, treatm.t and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischemic heart disease mortality: a cross-sectional study. BMJ Open. 2013; 3(8): e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423
14. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurem.t studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389(10064):37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatm.t, and control in 12 high-income countries:an analysis of 123 nationally representative surveys. Lancet. 2019; 394: 639–51. doi:10.1016/ S0140-6736(19)31145-6.
16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatm.t and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. The Lancet. 2021; 398: 957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
17. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11.
18. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет. Распространенность. Осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14.
19. Исмарова Г.С. Распространенность артериальной гипертензии: осведомленность и приверженность к гипотензивной терапии с учетом возрастных особенностей жителей городской и сельской местностей. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2022;9:121-124. doi: 10.26104/NNTIK.2023.33.23.022
20. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016; 134:441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
21. Basu S., Millett Chr. Social Epidemiology of Hypertension in Middle-Income Countries Determinants of Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control in the WHO SAGE Study. Hypertension. 2013;62:18-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01374.

22. Hopstock L.A., Eggen A.E., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Nilsen A., Njølstad I., Wilsgaard T. Blood pressure target achievement and antihypertensive medication use in wom. and m. after first-ever myocardial infarction: the Tromsø Study 1994-2016. Open Heart. 2018;5(1):e000746. doi: 10.1136/openhrt-2017-000746.

23. Ostchega Y., Fryar C.D., Nwankwo T., Nguyen D.T. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(364):1-8.

24. Lewington S., Lacey B., Clarke R., Guo Y., Kong X.L., Yang L., Chen Y., Bian Z., Chen J., Meng J., Xiong Y., He T., Pang Z., Zhang S., Collins R., Peto R., Li L., Chen Z.; China Kadoorie Biobank Consortium. The Burden of Hypertension and Associated Risk for Cardiovascular Mortality in China. JAMA Intern Med. 2016;176(4):524-32. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0190.

25. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ-2. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466

26. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Капустина А.В. Динамика артериальной гипертонии и ее влияние на смертность в российской популяции. 2014. Системные гипертензии. 2014,11(4):17-21.

27. Petersen J., Kontsevaya A., McKee M., Kudryavtsev A.V., Malyutina S.K., Cook S., Leon D.A. Untreated hypertension in Russian 35-69 year olds – a cross-sectional study. PLoS One. 2020; 15(5):e0233801. doi:10.1371/journal.pone.0233801

28. Lu W., Pikhart H., Tamosiunas A., Kubinova R., Capkova N., Malyutina S., Pająk A., Bobak M. Prevalence, awareness, treatm.t and control of hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, and associated risk factors in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania: a cross-sectional study. BMC Public Health 2022; 22:883. doi:10.1186/s12889-022-13260-3

29. Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Маслацов Н.А., Симонова Г.И.,Симонова Г.И., Бобак М., Никитин Ю.П., Рябиков А.Н.Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. Кардиология. 2020;60(3):21-29.

30. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020;38(6):982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.

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

32. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60

33. Шальнова С. А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г. А., Киселева Н.В., Бойцов С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10

34. Chung S.-C., Pujades-Rodriguez M., Duyx B., Denaxas S.C., Pasea L., Hingorani A., Timmis A., Williams B., Hemingway H. Time spent at blood pressure target and the risk of death and cardiovascular diseases. PLoS ONE. 2018;13(9):e0202359. doi: 10.1371/journal.pone.0202359.

35. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatm.t resistant hypertension in the united states, 1988 to 2008. Circulation. 2011;124(9):1046–1058. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189.

36. Kim T.-H., Yang P.-S., Yu H.T., Jang E., Shin H., Kim H.Y., Uhm J.S., Kim J.Y., Sung J.H., Pak H.N., Lee M.H., Joung B., Lip G.Y.H. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. Eur Heart J. 2019 ;40(10);809-819. doi: 10.1093/eurheartj/ehy877.

37. World Health Organization. MONICA monograph and multimedia sourcebook: world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. edited by Tunstall-Pedoe H. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42597 (accessed 24.02.2024]

38. Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). Под ред. Никитина Ю.П. Новосибирск: Академическое издательство "Гео", 2016. 699 с.

39. Wolf H.K., Tuomilehto J., Kuulasmaa K. Domarkiene S., Cepaitis Z., Molarius A., Sans S., Dobson A., Keil U., Rywik S. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA Project. J Hum Hypertens. 1997; 11(11):733-42. doi: 10.1038/sj.jhh.1000531.

40. Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., Fortmann S., Sans S., Tolonen H., Evans A., Ferrario M., Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet. 2000; 355(9205):675-87. doi: 10.1016/s0140-6736(99)11180-2.

41. Malyutina S., Simonova G., Nikitin Yu. The incidence of coronary heart disease and cardiovascular mortality in the urban Siberian population: Gender specific findings from the 10-year cohort study. In: Heart Disease: Environmet, Stress and Gender. Eds. Weidner G., Kopps M., Kristenson M. msterdam, The Netherlands: IOS Press – NATO Science Series. Series I: Life and Behavioral Sciences. 2002; 327: 69-79.

42. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Оганов Р.Г. Бурлуцкий Г.И., Деев А.Д., Барсов Д.А. Смирнова И.П., Шестов Д.Б., Волож О.И., Серова И.В.,и др. Эпидемиология систолической и диастолической артериальной гипертонии в связи с факторами риска и образованием среди мужского населения в некоторых городах России,стран СНГ и Прибалтийских государств (кооперативное исследование). Терапевт. архив. 1994; 66(1):54-57

43. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А., Капустина А.В. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. Русский медицинский журнал. 1997; 5: 551-558.

44. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н., Иванов В.М., Капустина А.В., Деев А.Д. Артериальная гипертония распространенность, осведомленность, прием антигипертезивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; (4):45-50.

45. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. Вестник российской академии медицинских наук. 2013;68(2):4-11. doi:10.15690/vramn.v68i2.542

46. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Курсаков А.А., Осипова И.В., Антропова О.Н., Поздняков Ю.М., Салбиева А.О. и др. Анализ ключевых показателей вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе по результатам российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.2020;19(6):2739. doi:10.15829/1728-8800-2020-2739

47. Cook S., Hopstock L.A., Eggen A.E., Bates K., Iakunchykova O., Kontsevaya A., McKee M, Schirmer H, Voevoda M, Kudryavtsev AV, Malyutina S, Leon DA. Pharmacological managem.t of modifiable cardiovascular risk factors (blood pressure and lipids) following diagnosis of myocardial infarction, stroke and diabetes: comparison between population-based studies in Russia and Norway. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):234. doi:10.1186/s12872-020-01513-1

48. Petersen J., Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Kontsevaya A., Kudryavtsev A.V., Eggen A.E., McKee M., Cook S., Hopstock L.A., Schirmer H., Leon D.A. Uncontrolled and apparent treatm.t resistant hypertension: a cross-sectional study of Russian and Norwegian 40-69 year olds. BMC Cardiovasc Disord. 2020(b); 20(1):135.doi:10.1186/s12872-020-01407-2

49. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246

REFERENCES

1. WHO. A global brief on hypertension: Silent killer, global public health crisis: World Health. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/ (accessed 23.06.2024)

2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the managem.t of arterial hypertension. The Task Force for the managem.t of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatm.t of arterial hypertension. Systemic Hypertension.2019;16 (1):6–31.doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russian)

4. WHO. Regional Office for Europe. (2005). European health for all database (HFA-DB). Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/108565 (accessed 24.02.2024]

5. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005; 365(9455): 217–223. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1

6. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360(9349):1903–1913. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11911-8

7. Vishram J.K., Borglykke A., Andreasen A.H., Jeppesen J., Ibsen H., Jorgensen T., Broda G., Palmieri L., Giampaoli S., Donfrancesco C., Kee F., Mancia G., Cesana G., Kuulasmaa K., Sans S., Olsen M.H.; MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk,Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. Hypertension. 2012;60(5):1117–1123. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400

8. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens. 2007; 20(3):338–341. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.

9. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E.Jr., Collins K.J., Himmelfarb C.D., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Managem.t of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

10. Mancia G., Kreutz R., Brunstr€omc M., Burnierd M., Grassie G., Januszewiczf A., Muiesan M.L., Tsioufis K., Agabiti-Rosei E., Algharably E.A.E., et al. 2023 ESH Guidelines for the managem.t of arterial hypertension. The Task Force for the managem.t of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J of Hypertesion, 2023; 41(12): 1874-2071. Doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

11. Kotseva K., De Backer G., De Bacquer D., Rydén L., Hoes A., Grobbee D., Maggioni A., Marques-Vidal P., Jennings C., Abreu A., et al.; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350.

12. Zhang Y., Moran A.E. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatm.t, and Control of Hypertension among Young Adults in the United States, 1999–2014. Hypertension. 2017;70(4):736–742. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09801.

13. Joffres M., Falaschetti E., Gillespie C., Robitaille C., Loustalot F., Poulter N., McAlister F.A., Johansen H., Baclic O., Campbell N. Hypertension prevalence, awareness, treatm.t and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischemic heart disease mortality: a cross-sectional study. BMJ Open. 2013; 3(8): e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423

14. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurem.t studies with 19.1 million participants. Lancet 2017; 389(10064):37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.

15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatm.t, and control in 12 high-income countries:an analysis of 123 nationally representative surveys. Lancet. 2019; 394: 639–51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.

16. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatm.t and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. The Lancet. 2021; 398: 957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

17. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014; 13(6): 4–11 doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11 (In Russian)

18. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Konradi A.O., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 y.o.: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 (In Russian)

19. Ismarova G.S. Prevalence of arterial hypertension: awareness and admission to hypotensive therapy taking into account the age characteristics of residents in urban and rural areas. Science, new technologies and innovations of Kyrgyzstan. 2022;9:121-124. doi: 10.26104/NNTIK.2023.33.23.022 (In Russian)

20. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. Circulation. 2016; 134:441–450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

21. Basu S., Millett Chr. Social Epidemiology of Hypertension in Middle-Income Countries Determinants of Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control in the WHO SAGE Study. Hypertension. 2013;62:18-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01374.

22. Hopstock L.A., Eggen A.E., Løchen M.L., Mathiesen E.B., Nilsen A., Njølstad I., Wilsgaard T. Blood pressure target achievement and antihypertensive medication use in wom. and m. after first-ever myocardial infarction: the Tromsø Study 1994-2016. Open Heart. 2018;5(1):e000746. doi: 10.1136/openhrt-2017-000746.

23. Ostchega Y., Fryar C.D., Nwankwo T., Nguyen D.T. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(364):1-8.

24. Lewington S., Lacey B., Clarke R., Guo Y., Kong X.L., Yang L., Chen Y., Bian Z., Chen J., Meng J., Xiong Y., He T., Pang Z., Zhang S., Collins R., Peto R., Li L., Chen Z.; China Kadoorie Biobank Consortium. The Burden of Hypertension and Associated Risk for Cardiovascular Mortality in China. JAMA Intern Med. 2016;176(4):524-32. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0190.

25. Balanova Y.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E. et al. on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(4):450-466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 (In Russian)

26. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deyev A.D., Konstantinov V.V., Kapustina A.V. Dynamics of arterial hypertension and its impact on mortality in the Russian population. 2014. Systemic hypertension. 2014; 11(4): 17-21. (In Russian)

27. Petersen J., Kontsevaya A., McKee M., Kudryavtsev A.V., Malyutina S.K., Cook S., Leon D.A. Untreated hypertension in Russian 35-69 year olds – a cross-sectional study. PLoS One. 2020; 15(5):e0233801. doi:10.1371/journal.pone.0233801

28. Lu W., Pikhart H., Tamosiunas A., Kubinova R., Capkova N., Malyutina S., Pająk A., Bobak M. Prevalence, awareness, treatm.t and control of hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, and associated risk factors in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania: a cross-sectional study. BMC Public Health 2022; 22:883. doi:10.1186/s12889-022-13260-3

29. Malyutina S.K., Mazdorova E.V., Shapkina M.Y., Avdeeva E.M., Maslacov N.A., Simonova G.I., Bobak M., Nikitin Yu.P., Ryabikov A.N. The profile of drug treatment in subjects aged over 50 years with hypertension in an urban Russian population. Kardiologiia. 2020;60(3):21-29. doi:10.18087/cardio.2020.3.n948 (In Russian)

30. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. J Hypertens. 2020;38(6):982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.

31. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O. L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (In Russian)

32. Shalnova S.A.,Konradi A.O.,Balanova Yu.A.,Deev A.D.,Imaeva A.E.,Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60 (In Russian)

33. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kiseleva N.V., Boytsov S.A. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(4): 4–10. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 (In Russian)

34. Chung S.-C., Pujades-Rodriguez M., Duyx B., Denaxas S.C., Pasea L., Hingorani A., Timmis A., Williams B., Hemingway H. Time spent at blood pressure target and the risk of death and cardiovascular diseases. PLoS ONE. 2018;13(9):e0202359. doi: 10.1371/journal.pone.0202359.

35. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N., Brzezinski W.A., Ferdinand K.C. Uncontrolled and apparent treatm.t resistant hypertension in the united states, 1988 to 2008. Circulation. 2011;124(9):1046–1058. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030189.

36. Kim T.-H., Yang P.-S., Yu H.T., Jang E., Shin H., Kim H.Y., Uhm J.S., Kim J.Y., Sung J.H., Pak H.N., Lee M.H., Joung B., Lip G.Y.H. Effect of hypertension duration and blood pressure level on ischaemic stroke risk in atrial fibrillation: nationwide data covering the entire Korean population. Eur Heart J. 2019 ;40(10);809-819. doi: 10.1093/eurheartj/ehy877.

37. World Health Organization. MONICA monograph and multimedia sourcebook: world's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002. edited by Tunstall-Pedoe H. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42597 (accessed 24.02.2024]

38. Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project). In two volumes. Eds. Nikitin Yu. P. Novosibirsk: Academic Publishing House Geo Limited, 2016. P. 293-313. (In Russian)

39. Wolf H.K., Tuomilehto J., Kuulasmaa K. Domarkiene S., Cepaitis Z., Molarius A., Sans S., Dobson A., Keil U., Rywik S. Blood pressure levels in the 41 populations of the WHO MONICA Project. J Hum Hypertens. 1997; 11(11):733-42. doi: 10.1038/sj.jhh.1000531.

40. Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., Fortmann S., Sans S., Tolonen H., Evans A., Ferrario M., Tuomilehto J. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. Lancet. 2000; 355(9205):675-87. doi: 10.1016/s0140-6736(99)11180-2.

41. Malyutina S., Simonova G., Nikitin Yu. The incidence of coronary heart disease and cardiovascular mortality in the urban Siberian population: Gender specific findings from the 10-year cohort study. In: Heart Disease: Environmet, Stress and Gender. Eds. Weidner G., Kopps M., Kristenson M. msterdam, The Netherlands: IOS Press – NATO Science Series. Series I: Life and Behavioral Sciences. 2002; 327: 69-79.

42. Kontstantinov V.V., Zhukovsky G.S., Oganov R.G., Burlutsky G.I., Deev A.D., Barsov D.A., Smirnova I.P., Shestov D.B., Volozh O.I., Serova N.V., et al. Epidemiology of systolic and diastolic arterial hypertension in connection with risk factors and education among m. population in some cities of Russia, CIS countries and Baltic states (a cooperative study). Therapeutic archive. 1994; 1: 54-47. (In Russian)

43. Zhukovsky G.S., Kontstantinov V.V., Varlamova T.A., Kapustina A.V. Arterial hypertension: epidemiological situation in Russia and other countries. Russian Medical Journal. 1997; 5: 551-558. (In Russian)

44. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N., Ivanov V.M., Kapustina A.V., Deev A.D. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatmment effectiveness in Russian population. Russian Journal of Cardiology. 2006;(4):45-50. (In Russian)

45. Chazova I.E., Oschepkova E.V. Results of the Federal (National) Project for Prevention and Treatm.t Essential Hypertension Patients in Russia from 2002–2012 Years. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013, 68(2):4-11. doi:10.15690/vramn.v68i2.542 (In Russian)

46. Pogosova N.V., Oganov R.G., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Kursakov A.A., Osipova I.V., Antropova O.N., Pozdnyakov Yu.M., Salbieva A.O., et al .Secondary prevention in patients with coronary artery disease in Russia and Europe: results from the Russian part of the EUROASPIRE V survey. Cardiovascular Therapy and Prevention.2020;19(6):2739. doi:10.15829/1728-8800-2020-2739 (In Russian)

47. Cook S., Hopstock L.A., Eggen A.E., Bates K., Iakunchykova O., Kontsevaya A., McKee M, Schirmer H, Voevoda M, Kudryavtsev AV, Malyutina S, Leon DA. Pharmacological managem.t of modifiable cardiovascular risk factors (blood pressure and lipids) following diagnosis of myocardial infarction, stroke and diabetes: comparison between population-based studies in Russia and Norway. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1):234. doi:10.1186/s12872-020-01513-1

48. Petersen J., Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Kontsevaya A., Kudryavtsev A.V., Eggen A.E., McKee M., Cook S., Hopstock L.A., Schirmer H., Leon D.A. Uncontrolled and apparent treatm.t resistant hypertension: a cross-sectional study of Russian and Norwegian 40-69 year olds. BMC Cardiovasc Disord. 2020(b); 20(1):135.doi:10.1186/s12872-020-01407-2

49. Drapkina O.M., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kutsenko V.A., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246 (In Russian)

Для цитирования: *Маздорова Е.В., Аскетова Б.А., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии в популяции (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 168-182. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-168-182*

To cite: *Mazdorova E.V., Asketova B.A., Ryabikov A.N., Malyutina S.K. Awareness, treatment and control of arterial hypertension in the population (literature review). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 168-182. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-168-182*

УДК 577.21:616.89-008.46/.48
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196

ПАТТЕРН ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРОРНК ПРИ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

М.М. Петрова[1], Н.А. Шнайдер[1, 2], А.В. Петров[1], Д.С. Каскаева[1], В.В. Трефилова[2], Р.Ф. Насырова[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бехтерева, 3, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192019

Основные положения

• Изучение циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах вносит значительный вклад в понимание молекулярных механизмов развития и прогрессирования этих расстройств.

• Исследование микроРНК позволяет выявить новые биомаркеры, которые могут быть использованы для диагностики, прогнозирования течения заболевания и определения эффективности лечения.

Резюме

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) являются одной из распространенных форм непсихотических психических расстройств с вариабельным фенотипом и темпом прогрессирования, трансформацией в сосудистую деменцию. СКР развиваются на фоне сердечно-сосудистых заболеваний, что объясняет важность междисциплинарного подхода в их диагностике и лечении. Изучение новых механизмов развития СКР может помочь в поиске ключа к разработке инновационных методов диагностики и персонализированных подходов к лечению. В последние годы активно изучается роль некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК), при этом наибольший интерес исследователей и клиницистов сконцентрирован на изучении роли микроРНК (miR). **Цель настоящего обзора** состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих микроРНК как молекулярных биомаркеров развития и прогрессирования СКР. Авторами проведен поиск публикаций в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane, eLibrary с использованием ключевых слов и их комбинаций. Проанализированы публикации за 2013–2023 гг., включая оригинальные клинические исследования СКР и сосудистой деменции. По результатам обзора показано, что циркулирующие miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p и miR-451a могут рассматриваться как перспективные молекулярные биомаркеры СКР, однако роль других микроРНК дискутабельна и нуждается в дальнейшем изучении. В будущем можно будет рассматривать ранее изученные циркулирующие микроРНК, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при СКР и сосудистой деменции, в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска их развития и тяжести у пациентов сердечно-сосудистого профиля. На основе анализа результатов доклинических и клинических исследований авторами представлены наиболее чувствительные и специфичные микроРНК, ассоциированные с развитием и быстрым прогрессированием СКР у людей с цереброваскулярными и кардиоваскулярными заболеваниями. Кроме того, продемонстрированы микроРНК, облегчающие дифференциальную диагностику СКР и когнитивных расстройств при болезнях Альцгеймера и Паркинсона.

Ключевые слова Биомаркер • Генетические предикторы • Когнитивные функции • Сосудистые когнитивные расстройства • Сосудистая деменция • микроРНК • Диагностика

Поступила в редакцию: *21.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *06.09.2024;* ***принята к печати:*** *15.10.2024*

Для корреспонденции: *Марина Михайловна Петрова, stk99@yandex.ru; адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022*

Corresponding author: *Marina M. Petrova, stk99@yandex.ru; address: 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022*

PATTERN OF CIRCULATING MICRORNAS IN VASCULAR COGNITIVE DISORDERS

M.M. Petrova[1], N.A. Shnayder[1, 2], A.V. Petrov[1], D.S. Kaskaeva[1], V.V. Trefilova[2], R.F. Nasyrova[2]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; [2] Federal State Budgetary Institution "V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" of the Russian Federation Ministry of Health, 3, Bekhterev St., St. Petersburg, Russian Federation, 192019

Highlights

• Studying circulating microRNAs in vascular cognitive disorders significantly contributes towards understanding the molecular mechanisms of development and progression of these disorders.

• Studying microRNAs allows us to identify new biomarkers that can be used to diagnose, predict the course of the disease and determine the effectiveness of treatment.

Abstract

Vascular cognitive disorders (VCD) are one of the most common forms of non-psychotic mental disorders with a variable phenotype and rate of progression, transformation into vascular dementia. VCD develops due to existing cardiovascular diseases (CVD), which highlights the importance of an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment of these diseases. The study of new mechanisms of the development of VCD can help in finding the key to the development of innovative diagnostic methods and personalized treatment approaches. In recent years, the role of non-coding ribonucleic acids (RNA) has been actively studied, while the greatest interest of researchers and clinicians is focused on studying the role of microRNAs (miR). **The aim of this review** was to search, generalize and systematize preclinical and clinical studies on the role of circulating miR as molecular biomarkers of the development and progression of VCD. The authors searched for publications in the following databases PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane, e-Library using keywords and their combinations. The publications published in 2013–2023 were analyzed, including original clinical studies of VCD and vascular dementia. The findings of this review show that miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p and miR-451a can be considered as promising molecular biomarkers of VCD. However, the role of other microRNAs is debatable and needs further study. In the future, it will be possible to consider previously studied circulating microRNAs with high specificity and sensitivity to VCD and vascular dementia as prognostic molecular biomarkers (predictors) of the risk of their development and severity in patients with CVD. Based on the analysis of the results of preclinical and clinical studies, the authors present the most sensitive and specific microRNAs associated with the development and rapid progression of VCD in people with cerebrovascular and cardiovascular diseases. Moreover, microRNAs have been demonstrated to facilitate the differential diagnosis of VCD and cognitive disorders in Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Keywords

Biomarker • Genetic predictors • Cognitive functions • Vascular cognitive disorders • Vascular dementia • MicroRNA • Diagnosis

Received: *21.08.2024;* ***received in revised form:*** *06.09.2024;* ***accepted:*** *15.10.2024*

Список сокращений

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
СКР – сосудистые когнитивные расстройства
РНК – рибонуклеиновая кислота
ЦНС – центральная нервная система

Введение

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) – нейродегенеративное заболевание, которое признано ведущей после болезни Альцгеймера причиной деменции [1]. По данным Национального института неврологических расстройств и инсульта и Международной ассоциации исследований и развития неврологии, основные признаки СКР включают острое нарушение памяти и по крайней мере двух других когнитивных функций, нейровизуализационные свидетельства цереброваскулярных поражений, доказательства временной связи

между инсультом и снижением когнитивных функций [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, широко распространенные среди лиц среднего и пожилого возраста [3], признаны ведущей фоновой патологией при СКР. Ожидается, что число пациентов, страдающих СКР, имеет тенденцию к экспоненциальному росту в ближайшие десятилетия [4] и составит примерно 30% стареющего населения, живущего с деменцией [5]. Основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования СКР включают цереброваскулярную дисфункцию, нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нейровоспаление, разрежение капилляров, микрогеморрагии и т. д. [4]. Несмотря на высокую распространенность [1, 6] и экономическое бремя [7], эффективные методы ранней диагностики и медицинского вмешательства при СКР и сосудистой деменции ограничены [8, 9]. Несмотря на клинически очерченные симптомы умеренных и выраженных СКР, на данный момент не существует высокоспецифичных лабораторных и нейрорадиологических методов, хотя точность и чувствительность диагностики СКР и сосудистой деменции улучшаются при сопоставлении полученных результатов диагностики с когнитивными и нейропсихологическими тестами [10]. Междисциплинарный подход к выявлению начальных симптомов СКР и их лечению объясняет необходимость инновационных разработок не только в области нейровизуализации, но и в лабораторной диагностике, включая поиск специфичных и чувствительных биомаркеров, которые бы позволили персонализировано подойти к терапии рассматриваемой патологии. Это может значительно улучшить обнаружение и мониторинг нейропатологических изменений в головном мозге как до, так и после выявления симптоматических случаев умеренных и выраженных СКР. Известно, что некоторые биомаркеры ликвора, отражающие нейропатологические изменения при СКР, также циркулируют в сыворотке и плазме [11], что открывает дополнительные возможности для их изучения и ранней детекции, поскольку получение образцов крови пациента менее инвазивно, чем выполнение спинномозговой пункции.

В последние годы растет интерес исследователей и клиницистов к изучению роли некодирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) как перспективных биомаркеров умеренных СКР и сосудистой деменции [12], поскольку они экспрессируются в различных органах и тканях и могут быть идентифицированы в биологических жидкостях (ликворе, крови, слюне, моче) [13]. При этом высказана гипотеза о том, что циркулирующие микроРНК (miR) являются наиболее охарактеризованным классом некодирующих РНК [14], хотя их плейотропная природа требует интенсивного изучения как биомаркеров СКР или как метода терапии СКР. Известно, что miR относительно стабильны по сравнению с другими биомаркерами, что облегчает возможность их идентифицировать и отслеживать изменения в их экспрессии [15] у пациентов с СКР и сосудистой деменцией.

Известно, что когнитивные функции могут регулироваться на уровне центральной нервной системы (ЦНС) как маленькими, так и длинными нейрональными некодирующими РНК [16]. При этом зрелые транскрипты miR (длиной около 22 нуклеотидов) играют важную роль в обучении и памяти, синаптической пластичности, нейрогенезе, дифференцировке нейронов и нейропротекции [17, 18]. В связи с плейотропной природой miR, предположительно, могут нацеливаться на несколько ключевых узлов в пределах одного сигнального пути в ЦНС [16, 18].

Однако циркулирующие miR, полученные из периферической крови, являются оптимальными индикаторами развития и тяжести СКР из-за простоты и доступности методики их детекции. Новые данные свидетельствуют о том, что циркулирующие miR и опосредованная ими регуляция представляют собой фундаментальный уровень эпигенетического контроля различных наборов физиологических процессов и развития СКР [8]. Возможность быстрого обнаружения изменений экспрессии циркулирующих miR в образцах крови является привлекательной методологией определения новых биомаркеров СКР, в первую очередь благодаря малоинвазивному характеру сбора крови и относительной простоте высокопроизводительных систем обнаружения для обработки и анализа содержания miR. Кроме того, циркулирующие miR проявляют высокую стабильность при многократных циклах замораживания-оттаивания и демонстрируют согласованные профили экспрессии у отдельных людей [19].

Это объясняет растущее число российских и зарубежных исследований, посвященных роли miR в нейропатогенезе, включая состояния, связанные со снижением когнитивных функций у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Однако траектория экспрессии miR у пациентов, имеющих быстрый темп прогрессирования СКР до сосудистой деменции, еще не до конца изучена.

Цель настоящего обзора состоит в поиске, обобщении и систематизации доклинических и клинических исследований роли циркулирующих miR как молекулярных биомаркеров развития и прогрессирования СКР.

Проведен поиск публикаций на английском и русском языках, представленных в базах данных PubMed, Springer, Web of Science, ClinicalKey, Scopus, Oxford Press, Cochrane и eLibrary. Для поиска использованы следующие ключевые слова и словосочетания: «молекулярный биомаркер», «ге-

нетический предиктор», «когнитивные функции», «сосудистые когнитивные расстройства», «сосудистая деменция», «микроРНК», «диагностика», «лечение». Проанализированы работы, опубликованные с 2013 по 2023 г., включая оригинальные клинические исследования с участием пациентов с умеренными СКР и сосудистой деменцией. В общей сложности изучено 348 публикаций, из которых были исключены дублирующие статьи и материалы с отрицательными результатами. Всего в настоящий обзор включено 45 исследований, отвечающих цели и критериям поиска. Исследования циркулирующих miR проведены с использованием образцов крови, включая сыворотку, внеклеточные везикулы (экзосомы) плазмы крови, мононуклеары. Циркулирующие miR идентифицированы в качестве молекулярных биомаркеров развития и тяжести СКР, а также могут быть использованы в разработке новых стратегий лечения данных заболеваний.

Результаты

Доклинические исследования

ГЭБ, являясь наиболее важной защитой ЦНС, представляет собой структуру между системой микроциркуляции крови и паренхимой головного мозга [20] для ограничения проникновения токсических веществ, иммунных клеток и патогенов, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза и надлежащего функционирования нейронов [21]. Эндотелиальные клетки образуют базовую структуру ГЭБ – наряду с базальной мембраной, астро- и перицитами, которые вносят вклад в поддерживающую и регулирующую функцию ГЭБ [22]. Однако структурная и функциональная целостность ГЭБ нарушается при системном воспалении, нейровоспалении, оксидативном стрессе, старении и под влиянием других факторов риска, которые способствуют возникновению и прогрессированию цереброваскулярных заболеваний и нейродегенерации [23, 24]. miR могут легко высвобождаться во внеклеточное пространство [25]. Церебральная ишемия, представляя собой один из наиболее важных патологических процессов при развитии и прогрессировании СКР, приводит к дисфункции ГЭБ через воспаление или оксидативный стресс, которые могут регулироваться посредством высвободившихся miR, включая miR-9-5p [26], miR-30a [27], miR-98 и miR-126-3p/-5p [28, 29], miR-132 [30], miR-143 [31], miR-182 [32], miR-Let7A [33]. Показано, что miR-30a [27] и miR-182 [32] могут модулировать проницаемость ГЭБ и апоптоз эндотелиальных клеток. Гиперэкспрессия miR-Let7A предотвращает гибель эндотелиальных клеток и подавляет провоспалительные реакции, а также защищает ГЭБ от деградации в условиях гипергликемии, что указывает на то, что эта miR может быть перспективной мишенью для контроля деградации ГЭБ у пациентов с умеренными СКР при сопутствующем сахарном диабете [33].

Синергические и аддитивные взаимодействия между аномальным апоптозом и другими сигнальными путями повреждения эндотелиальных и нейрональных клеток в ЦНС могут ускорять темпы прогрессирования СКР [34]. В связи с этим клинический интерес представляют miR, которые могут выступать в качестве биомаркеров аномального апоптоза у пациентов с умеренными СКР и сосудистой деменцией, включая miR-34a [35], miR-124a [36, 37], miR-150 [38], miR-153 [39]. Например, miR-124a, являясь одной из наиболее распространенных в ЦНС, может транспортироваться в астроциты через экзосомы нейронов, увеличивая экспрессию переносчика возбуждающей аминокислоты белка 2 (EAAT2) и модулируя синаптическую активацию, улучшать эффекты церебрального ишемического реперфузионного повреждения путем регуляции окислительного стресс, аутофагии и нейровоспаления [36]. Однако эта miR играет негативную роль в синаптической пластичности и росте аксонов через апоптоз [37]. Показано, что miR-132 защищает ацетилхолин от деградации ферментом ацетилхолинэстеразой, оказывает благоприятное воздействие на нейроны ЦНС через мозговой нейротрофический ростовой фактор (BDNF) [40], но негативно регулирует пролиферацию нервных стволовых клеток, влияя на клеточный цикл и апоптоз нейронов [41]. Также miR-34a и miR-153 подтвердили свою роль в защите нейронов от аномального апоптоза путем усиления регуляции пероксиредоксина 5 и сигнальных путей, уменьшая клеточный цикл и приводя к снижению клеточной пролиферации [35, 39], что может замедлить темпы прогрессирования СКР и развития сосудистой деменции, однако гиперэкспрессия miR-150 значительно усугубляет аномальный апоптоз нейронов гиппокампа за счет ингибирования экспрессии гомеобокса A1, что ускоряет прогрессирование СКР и развитие сосудистой деменции [38]. Также показано, что гиперэкспрессия miR-132 [42, 43] и гипоэкспрессия miR-134 [44] ингибируют рост нейритов.

Клинические исследования

А.Л. Бурмистрова и соавт. [45] показали, что у пациентов с сосудистой деменцией уровень экспрессии miR-124 и miR-342 в лейкоцитах периферической крови был значимо выше, чем при здоровом старении. Таким образом, авторы продемонстрировали, что уровни экспрессии этих циркулирующих miR могут выступать в роли чувствительных биомаркеров при диагностике сосудистой деменции.

Профилирование miR в везикулах (экзосомах),

циркулирующих в периферической крови, у пациентов с сосудистой деменцией показало, что из 44 miR значительная гипоэкспрессия идентифицирована только для miR-409-3p, которая была в 4 раза ниже по сравнению с экспрессий miR-451a и miR-486-5p, а гиперэкспрессия идентифицирована для miR-502-3p, уровень которой был в 3,6 раза выше по сравнению со здоровым контролем [46, 47].

K.S. Sheinerman и коллеги, изучая экспрессию циркулирующих miR семейства 132 (miR-128, miR-132 и miR-874) и 134 (miR-134, miR-323-3p и miR-382) в плазме, продемонстрировали различный паттерн указанных miR у пациентов с умеренными СКР по сравнению со здоровым контролем с высокой чувствительностью и специфичностью [48]. Так, паттерн биомаркеров семейства miR-132 отличался у пациентов с умеренными СКР по сравнению со здоровым контролем с чувствительностью 84–94% и специфичностью 96–98%, а биомаркеры семейства miR-134 продемонстрировали чувствительность 74–88% и специфичность 80–92%. Биомаркеры семейства miR-132 помогали идентифицировать умеренные СКР с более высокой точностью, чем биомаркеры семейства miR-134. Когда miR одного семейства были объединены, то биомаркеры семейства miR-132 и miR-134 показали общую точность 96 и 87% соответственно. В то же время статистически значимых различий в уровнях экспрессии этих биомаркеров в образцах плазмы, полученных от мужчин и женщин, не наблюдалось ни для группы умеренных СКР, ни для здорового контроля.

В исследовании F. Marchegiani и коллег с участием пациентов с сосудистой деменцией и здоровых волонтеров показано, что для сосудистой деменции характерна значительная гиперэкспрессия miR-222. Это позволило авторам сделать вывод о том, что эта miR может быть рассмотрена как новый чувствительный и специфичный биомаркер для лабораторной диагностики сосудистой деменции [49].

Целью исследования T.T. Yang и соавт. [50] было изучить потенциальную ценность изменения экспрессии циркулирующих miR-135a, miR-193b и miR-384, индентифицированных в экзосомах, в качестве биомаркеров для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и сосудистой деменции. Авторы продемонстрировали, что гиперэкспрессия miR-135a и miR-384, а также гипоэкспрессия miR-193b были чувствительными биомаркерами для болезни Альцгеймера по сравнению с группой контроля. Экзосомальная miR-384 была наиболее чувствительным биомаркером среди всех трех изученных miR у пациентов с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Сигнатура биомаркеров miR-135a, miR-193b и miR-384 оказалась более чувствительным и специфичным диагностическим тестом, чем исследование уровня экспрессии отдельной miR, для ранней и дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера.

S. Kumar и соавт. [51] определили, что гиперэкспрессию miR-455-3p можно рассматривать как перспективный биомаркер болезни Альцгеймера, но не умеренных СКР и сосудистой деменции. Авторы обнаружили гиперэкспрессию miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p и miR-4674 при болезни Альцгеймера. В то же время была обнаружена гипоэкспрессия miR-6722 у пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с пациентами с умеренными СКР и здоровым контролем.

Обсуждение

Первой систематически изученной циркулирующей miR как биомаркера умеренных СКР была miR-195. J. Ai и соавт. отметили, что miR-195 подавляет амилоидогенез через регуляцию экспрессии предшественника бета-амилоида и бета-сайта фермента, очищающего бета-амилоид, на посттрансляционном уровне у экспериментальных животных (крыс) [52–54]. В последние годы число доклинических исследований паттерна miR при СКР и сосудистой деменции увеличивается, что подтверждено в настоящем обзоре. Это вызывает несомненный практический интерес и объясняет необходимость инициирования клинических исследований сигнатуры этих биомаркеров с участием людей (*таблица*).

Паттерн циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах
Pattern of circulating microRNAs in vascular cognitive disorders

МикроРНК / MicroRNA	Дизайн исследования / Study design	Ткань / Tissue	Общая характеристика выборки / General characteristics of the sample	Эффекты / Effects	Литературный источник / Reference
Клинические исследования / Clinical studies					
miR-34a	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с СКР и здоровые добровольцы / Adults with VCD and healthy volunteers	Гипоэкспрессия miR-34a является биомаркером аномального апоптоза у пациентов с СКР / Hypoexpression of miR-34a is a biomarker of abnormal apoptosis in patients with VCD	C. Xu et al., 2019 [35]

miR-124 miR-342	Случай-контроль / Case-control	Кровь (лейкоциты) / Blood (leucocytes)	Взрослые с деменцией и здоровые добровольцы / Adults with dementia and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-124 и miR-342 является биомаркером сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-124 and miR-342 is a biomarker of vascular dementia	Burmistrova A.L. et al., 2022 [45]
miR-409-3p miR-502-3p	Случай-контроль / Case-control	Кровь (экзосомы) / Blood (exosomes)	Взрослые с сосудистой деменцией и здоровые добровольцы / Adults with vascular dementia and healthy volunteers	Гипоэкспрессия miR-409-3p и гиперэкспрессия miR-502-3p являются биомаркерами сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-409-3p and hyperexpression of miR-502-3p are biomarkers of vascular dementia	Prabhakar P. et al., 2017 [47]
Семейство / Family miR-132 (miR-128, miR-132, miR-874) Семейство / Family miR-134 (miR-134, miR-323-3p, miR-382)	Случай-контроль / Case-control	Кровь (плазма) / Blood (plasma)	Взрослые с умеренными СКР и здоровые добровольцы / Adults with mild VCD and healthy volunteers	Семейства miR-132 и miR-134 в паре с miR-491-5p и miR-370 соответственно являются высокочувствительными биомаркерами умеренных СКР / MiR-132 and miR-134 families, paired with miR-491-5p and miR-370, respectively, are highly sensitive biomarkers of mild VCD	Sheinerman K.S. et al., 2013 [48]
miR-222	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с сосудистой деменцией и здоровые добровольцы / Adults with vascular dementia and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-222 является биомаркером сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-222 is a biomarker of vascular dementia	Marchegiani F. et al., 2019 [49]
miR-203	Случай-контроль / Case-control	Кровь (плазма) / Blood (plasma)	Взрослые с лобно-височной деменцией и сосудистой деменцией / Adults with frontotemporal dementia and vascular dementia	Гиперэкспрессия miR-203 является биомаркером лобно-височной деменции в отличие от сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-203 is a biomarker of frontotemporal dementia in contrast to vascular dementia	Swarup V. et al., 2019 [55]
miR-135a miR-193b miR-384	Случай-контроль / Case-control	Кровь (экзосомы) / Blood (exosomes)	Взрослые с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона / Adults with Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease	Гиперэкспрессия miR-135a и miR-384, а также гипоэкспрессия miR-193b являются чувствительными биомаркерами болезни Альцгеймера / Hyperexpression of miR-135a and miR-384, as well as hyperexpression of miR-193b, are sensitive biomarkers of Alzheimer's disease Гиперэкспрессия miR-384 является биомаркером болезни Альцгеймера, но не сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-384 is a biomarker of Alzheimer's disease, but not vascular dementia	Yang T.T. et al., 2018 [50]
miR-455-3p miR-4668-5p miR-3613-3p miR-4674 miR-6722	Случай-контроль / Case-control	Кровь (сыворотка) / Blood (serum)	Взрослые с болезнью Альцгеймера, умеренными СКР и здоровые добровольцы / Adults with Alzheimer's disease, mild VCD and healthy volunteers	Гиперэкспрессия miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p и miR-4674 является биомаркером болезни Альцгеймера / Hyperexpression of miR-455-3p, miR-4668-5p, miR-3613-3p and miR-4674 is a biomarker of Alzheimer's disease Гиперэкспрессия miR-6722 является биомаркером умеренных СКР / Hyperexpression of miR-6722 is a biomarker of mild VCD	Kumar S. et al., 2017 [51]
Доклинические исследования / Pre-clinical studies					
miR-124a	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кондиционированные нейроны) / Brain tissue (conditioned neurons)	Животная модель СКР (трансгенные мыши с мутацией гена *SOD1* G93A и мыши «дикого типа») / Animal model of VCD (transgenic mice with the *SOD1* G93A gene mutation and “wild type” mice)	Трансфекция miR-124a статистически значимо повышает экспрессию глутаматных рецепторов / Transfection of miR-124a significantly increases the expression of glutamate receptors	Morel L. et al., 2013 [36]

miR-150	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель сосудистой деменции (крысы) / Animal model of vascular dementia (rats)	Гипоэкспрессия miR-150 является биомаркером сосудистой деменции *in vivo* и *in vitro* / Hypoexpression of miR-150 is a biomarker of vascular dementia *in vivo* and *in vitro*	Wei C. et al., 2021 [38]
miR-153	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice) Пациенты с СКР / Patients with VCD	Гиперэкспрессия miR-153 является биомаркером СКР (снижает уровень белка Jag1 и регулирует активность сигнального пути Notch, ингибирует экспрессию транскрипционных факторов Hes1 и Hey1) / Hyperexpression of miR-153 is a biomarker of VCD (reduces the level of Jag1 protein and regulates the activity of the Notch signaling pathway, inhibits the expression of transcription factors Hes1 and Hey1)	Qiao J. et al., 2020 [56]
miR-9	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-9 является биомаркером СКР и сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-9 is a biomarker of VCD and vascular dementia	Sun L.H. et al., 2015 [57] Xie H. et al., 2017 [58]
miR-27a	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гипоэкспрессия miR-27a ингибирует процесс аутофагии и способствует развитию сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-27 a inhibits the process of autophagy and promotes the development of vascular dementia	Che H. et al., 2017 [59]
miR-93	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кортикальные нейроны) / Brain tissue (cortical neurons)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice)	Гипоэкспрессия miR-93 уменьшает воспалительную реакцию путем ингибирования оксидативного стресса в кортикальных нейронах / Hypoexpression of miR-93 reduces the inflammatory response by inhibiting oxidative stress in cortical neurons	Wang P. et al., 2016 [60]
miR-96	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-96 ингибирует процесс аутофагии и способствует развитию сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-96 inhibits the process of autophagy and contributes to the development of vascular dementia	Liu P. et al., 2018 [61]
miR-501-3p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (эндотелиальные клетки) / Brain tissue (endothelial cells)	Животная модель СКР (мыши) / Animal model of VCD (mice)	Гипоэкспрессия miR-501-3p усугубляет повреждение ГЭБ и повышает риск развития сосудистой деменции / Hypoexpression of miR-501-3p exacerbates BBB damage and increases the risk of vascular dementia	Toyama K. et al., 2018 [62]
miR-210-5p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-210-5p уменьшает количество синапсов и усугубляет течение сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-210-5p reduces the number of synapses and exacerbates the course of vascular dementia	Ren Z. et al., 2018 [63]
miR-134-5p	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (кортикальные нейроны) / Brain tissue (cortical neurons)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-134-5p способствует повреждению кортикальных нейронов и развитию СКР / Hyperexpression of miR-134-5p contributes to damage to cortical neurons and the development of VCD	Liu X. et al., 2019 [64]
miR-153	Экспериментальное исследование / Experimental study	Ткань головного мозга (гиппокамп) / Brain tissue (hyppocampus)	Животная модель СКР (крысы) / Animal model of VCD (rats)	Гиперэкспрессия miR-153 способствует повреждению и дисфункции синаптической пластичности и усугубляет течение сосудистой деменции / Hyperexpression of miR-153 contributes to damage and dysfunction of synaptic plasticity and exacerbates the course of vascular dementia	Zhang S. et al., 2020 [65]

Примечание: *ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; РНК – рибонуклеиновая кислота; СКР – сосудистые когнитивные расстройства; miR – микроРНК.*
Note: *BBB – blood-brain barrier; miR – microRNA; RNA – ribonucleic acid; SOD1 – superoxide dismutase 1; VCD – vascular cognitive disorders.*

В представленном обзоре продемонстрировано, что число miR, перспективных в качестве специфичных и чувствительных биомаркеров СКР и сосудистой деменции, увеличивается по мере улучшения понимания того, как результаты проведенных фундаментальных исследований могут транслироваться в реальную клиническую практику, то есть использоваться для диагностики и лечения рассматриваемой патологии. Наиболее ценными биомаркерами для диагностики СКР могут выступать циркулирующие miR-409-3p, miR-502-3p, miR-486-5p и miR-451a, которые обладают относительно высокой чувствительностью и специфичностью [47]. В диагностике степени тяжести СКР и дифференциальной диагностике сосудистой деменции с болезнью Альцгеймера [50, 51] и болезнью Паркинсона [55] показана ценность miR-1, miR-19b-3p, miR-384, miR-455-3p, miR-3613-3p, miR-4668-5p, miR-4674 и miR-6722.

Однако следует признать, что необходимы дополнительные клинические исследования для понимания последствий СКР и изменений экспрессии циркулирующих miR, которые могли бы помочь в прогнозировании неблагоприятного течения рассматриваемого заболевания.

Заключение

Циркулирующие miR являются стабильными при хранении и пробоподготовке и воспроизводимыми биомаркерами нейродегенеративных процессов в ЦНС и нарушения функции эндотелиоцитов ГЭБ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сигнатуры некоторых miR отмечены как чувствительные и специфичные биомаркеры умеренных СКР и сосудистой деменции. В дальнейшем можно будет рассматривать ранее изученные и изучаемые в настоящее время на животной модели циркулирующие miR, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при умеренных СКР и сосудистой деменции, в качестве прогностических молекулярных биомаркеров (предикторов) риска их развития и тяжести у больных сердечно-сосудистого профиля.

Конфликт интересов

М.М. Петрова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Шнайдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Петров заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Трефилова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Р.Ф. Насырова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Funding

The study was carried out within the framework of the state assignment of the V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University National of the Ministry of Health of Russia 2022–2025 (“Development of a personalized algorithm for diagnosing vascular moderate cognitive dysfunction against the background of acute myocardial infarction based on new genetic and biochemical biomarkers”, No. 123022800057-6).

Информация об авторах

Петрова Марина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; главный научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения

Author Information Form

Petrova Marina M., PhD, Professor, Head of the Department of Outpatient Treatment and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8493-0058

Shnayder Natalia A., PhD, Professor, Leading Researcher at the Center of Collective Usage “Molecular and Cell Technologies”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; Chief Researcher at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Петров Артем Владимирович, студент программы «Лечебное дело» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-2757-4875

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, руководитель отделения общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Трефилова Вера Васильевна, аспирант института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4378-1308

Насырова Регина Фаритовна, доктор медицинских наук главный научный сотрудник, руководитель института персонализированной психиатрии и неврологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1874-9434

Petrov Artem V., Student of the program “General Medicine”, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-2757-4875

Kaskaeva Darya S., PhD, Associate Professor at the Department of Outpatient Treatment and Family Medicine, Head of the Department of General Medical Practice, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Trefilova Vera V., Postgraduate Student at the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4378-1308

Nasyrova Regina F., PhD, Leading Researcher, Head of the Institute of Personalized Psychiatry and Neurology, Federal State Budgetary Institution “V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology” of the Russian Federation Ministry of Health, St. Petersburg, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1874-9434

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Минздрав РФ. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (дата обращения 10.01.2024)

2. Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016; 131: 659–685. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z

3. Гаврилова Е.С., Яшина Л.М. Оценка факторов кардиоваскулярного риска и образовательные технологии их коррекции в молодежной популяции. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (2): 48-55. doi: 10.20333/2500136-2017-2-48-55

4. Balasubramanian P., DelFavero J., Ungvari A., Papp M., Tarantini A., Price N., de Cabo R., Tarantini S. Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. Ageing Res Rev. 2020; 64: 101189. doi: 10.1016/j.arr.2020.101189

5. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of vascular dementia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: 1542–1549. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311908

6. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(25): 3326-3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034

7. Игнатьева В.И., Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Резник А.В., Виницкий А.А., Деркач Е.В. Социально-экономическое бремя инсульта в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2023; 123(8-2): 5-15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russian)

8. Zhai W., Zhao M., Zhang G., Wang Z., Wei C., Sun L. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. Front Neurol. 2022; 13: 895316. doi: 10.3389/fneur.2022.895316

9. Rizvanov A.A. New Hope: Using Gene Therapy to Treat Rare Neurological Diseases. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023; 3(1): 3-6. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-3-6

10. Kotsiubinskaya J.V., Mikhailov V.A., Kazakov A.V. Clinical Features of Subjective Cognitive Decline in The Early Stages of Alzheimer's Disease. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023; 3(2): 3-14. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-3-14.

11. Гомазков О.А. Нейропротеомика, или как множества белков отражают функции мозга. Успехи современной биологии. 2020; 140 (4): 347–358. doi: 10.31857/S0042132420040079

12. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. Nucleic Acids Res. 2019; 47: 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141

13. Deveson I.W., Hardwick S.A., Mercer T.R., Mattick J.S. The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome. Trends Genet. 2017; 33: 464–478. doi: 10.1016/j.tig.2017.04.004

14. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: First steps from bench to bedside. Target Oncol. 2020; 15: 261–278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x

15. Zhou L., Lim M.Y.T., Kaur P., Saj A., Bortolamiol-Becet D., Gopal V., Tolwinski N., Tucker-Kellogg G., Okamura K. Importance of miRNA stability and alternative primary miRNA isoforms in gene regulation during Drosophila development. Elife. 2018; 7: e38389. doi: 10.7554/eLife.38389

16. Blount G.S., Coursey L., Kocerha J. MicroRNA Networks in Cognition and Dementia. Cells. 2022; 11(12): 1882. doi: 10.3390/cells11121882

17. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease. Mol. Psychiatry. 2015; 20: 677–684. doi: 10.1038/mp.2015.30

18. Islam M.R., Kaurani L., Berulava T., Heilbronner U., Budde M., Centeno T.P., Elerdashvili V., Zafieriou M.P., Benito E., Sertel S.M., Goldberg M., Senner F., Kalman J.L., Burkhardt S., Oepen A.S., Sakib M.S., Kerimoglu C., Wirths O., Bickeböller H., Bartels C., Brosseron F., Buerger K., Cosma N.C., Fliessbach K., Heneka M.T., Janowitz D., Kilimann I., Kleinedam L., Laske C., Metzger C.D., Munk M.H., Perneczky R., Peters O., Priller J., Rauchmann B.S., Roy N., Schneider A., Spottke A., Spruth E.J., Teipel S., Tscheuschler M., Wagner M., Wiltfang J., Düzel E., Jessen F., Delcode Study Group, Rizzoli S.O., Zimmermann W.H., Schulze T.G., Falkai P., Sananbenesi F., Fischer A. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target against cognitive decline. EMBO Mol Med. 2021; 13(11): e13659. doi: 10.15252/emmm.202013659

19. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. Molecules. 2015; 20(10): 19030-19040. doi: 10.3390/molecules201019030

20. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(1): 57-77. doi: 10.1007/s00018-015-2050-8

21. Ma F., Zhang X., Yin K.J. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity. Exp Neurol. 2020; 323: 113094. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113094

22. Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. Front Neurosci. 2018; 12: 930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930

23. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(1): a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412

24. Goodall E.F., Leach V., Wang C., Cooper-Knock J., Heath P.R., Baker D., Drew D.R., Saffrey M.J., Simpson J.E., Romero I.A., Wharton S.B. Age-Associated mRNA and miRNA Expression Changes in the Blood-Brain Barrier. Int J Mol Sci. 2019; 20(12): 3097. doi: 10.3390/ijms20123097

25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. MicroRNAs: Possible Regulatory Molecular Switch Controlling the BBB Microenvironment. Mol Ther Nucleic Acids. 2020; 19: 933-936. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.024

26. O'Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(1): 39-54. doi: 10.1038/npp.2012.87

27. Wang P., Pan R., Weaver J., Jia M., Yang X., Yang T., Liang J., Liu K.J. MicroRNA-30a regulates acute cerebral ischemia-induced blood-brain barrier damage through ZnT4/zinc pathway. J Cereb Blood Flow Metab. 2021; 41(3): 641-655. doi: 10.1177/0271678X20926787

28. Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Reichenbach N.L., Polyak B., Persidsky Y., Rom S. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. J Cereb Blood Flow Metab. 2020; 40(10): 1953-1965. doi: 10.1177/0271678X19882264

29. Pan J., Qu M., Li Y., Wang L., Zhang L., Wang Y., Tang Y., Tian H.L., Zhang Z., Yang G.Y. MicroRNA-126-3p/-5p Overexpression Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in a Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. Stroke. 2020; 51(2): 619-627. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027531

30. Zuo X., Lu J., Manaenko A., Qi X., Tang J., Mei Q., Xia Y., Hu Q. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice. Exp Neurol. 2019; 316: 12-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017

31. Bai Y., Zhang Y., Han B., Yang L., Chen X., Huang R., Wu F., Chao J., Liu P., Hu G., Zhang J.H., Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. J Neurosci. 2018; 38(1): 32-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017

32. Zhang T., Tian C., Wu J., Zhang Y., Wang J., Kong Q., Mu L., Sun B., Ai T., Wang Y., Zhao W., Wang D., Li H., Wang G. MicroRNA-182 exacerbates blood-brain barrier (BBB) disruption by downregulating the mTOR/FOXO1 pathway in cerebral ischemia. FASEB J. 2020; 34(10): 13762-13775. doi: 10.1096/fj.201903092R

33. Song J., Yoon S.R., Kim O.Y. miR-Let7A Controls the Cell Death and Tight Junction Density of Brain Endothelial Cells under High Glucose Condition. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 6051874. doi: 10.1155/2017/6051874

34. Wang X.X., Zhang B., Xia R., Jia Q.Y. Inflammation,

apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(18): 9601-9614. doi: 10.26355/eurrev_202009_23048

35. Xu C., Wang C., Meng Q., Gu Y., Wang Q., Xu W., Han Y., Qin Y., Li J., Jia S., Xu J., Zhou Y. miR-153 promotes neural differentiation in the mouse hippocampal HT-22 cell line and increases the expression of neuron-specific enolase. Mol Med Rep. 2019; 20(2): 1725-1735. doi: 10.3892/mmr.2019.10421

36. Morel L., Regan M., Higashimori H., Ng S.K., Esau C., Vidensky S., Rothstein J., Yang Y. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. J Biol Chem. 2013; 288(10): 7105-7116. doi: 10.1074/jbc.M112.410944

37. Liu X., Feng Z., Du L., Huang Y., Ge J., Deng Y., Mei Z. The Potential Role of MicroRNA-124 in Cerebral Ischemia Injury. Int J Mol Sci. 2019; 21(1): 120. doi: 10.3390/ijms21010120

38. Wei C., Xu X., Zhu H., Zhang X., Gao Z. Promotive role of microRNA-150 in hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia model rats. Mol Med Rep. 2021; 23(4): 257. doi: 10.3892/mmr.2021.11896

39. Li G.F., Li Z.B., Zhuang S.J., Li G.C. Inhibition of microRNA-34a protects against propofol anesthesia-induced neurotoxicity and cognitive dysfunction via the MAPK/ERK signaling pathway. Neurosci Lett. 2018; 675: 152-159. doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.052

40. Yang F.W., Wang H., Wang C., Chi G.N. Upregulation of acetylcholinesterase caused by downregulation of microRNA-132 is responsible for the development of dementia after ischemic stroke. J Cell Biochem. 2020; 121(1): 135-141. doi: 10.1002/jcb.28985

41. Liu D.Y., Zhang L. MicroRNA-132 promotes neurons cell apoptosis and activates Tau phosphorylation by targeting GTDC-1 in Alzheimer's disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23(19): 8523-8532. doi: 10.26355/eurrev_201910_19166

42. El Fatimy R., Li S., Chen Z., Mushannen T., Gongala S., Wei Z., Balu D.T., Rabinovsky R., Cantlon A., Elkhal A., Selkoe D.J., Sonntag K.C., Walsh D.M., Krichevsky A.M. MicroRNA-132 provides neuroprotection for tauopathies via multiple signaling pathways. Acta Neuropathol. 2018; 136(4): 537-555. doi: 10.1007/s00401-018-1880-5

43. Chen D., Hu S., Wu Z., Liu J., Li S. The Role of MiR-132 in Regulating Neural Stem Cell Proliferation, Differentiation and Neuronal Maturation. Cell Physiol Biochem. 2018; 47(6): 2319-2330. doi: 10.1159/000491543

44. Yue J., Zhang B., Wang H., Hou X., Chen X., Cheng M., Wen S. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. Ann Transl Med. 2020; 8(16): 996. doi: 10.21037/atm-20-5217

45. Бурмистрова АЛ, Алексеева АС, Казо МЕ, Филиппова ЮЮ. Лейкоцитарная сигнатура микроРНК в контексте хронического системного воспаления при сосудистой деменции. Российский иммунологический журнал. 2022;25(4):399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO

46. Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V., Panina I.S., Usoltseva A.A., Gazenkampf K.A., Konovalenko O.V., Kantimirova E.A., Novitsky M.A., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 951. doi: 10.3390/ijms23020951

47. Prabhakar P., Chandra S.R., Christopher R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. Age Ageing. 2017; 46(5): 861-864. doi: 10.1093/ageing/afx090

48. Sheinerman K.S., Tsivinsky V.G., Abdullah L., Crawford F., Umansky S.R. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: biomarker validation study. Aging (Albany NY). 2013; 5(12): 925-938. doi: 10.18632/aging.100624

49. Marchegiani F., Matacchione G., Ramini D., Marcheselli F., Recchioni R., Casoli T., Mercuri E., Lazzarini M., Giorgetti B., Cameriere V., Paolini S., Paciaroni L., Rossi T., Galeazzi R., Lisa R., Bonfigli A.R., Procopio A.D., De Luca M., Pelliccioni G., Olivieri F. Diagnostic performance of new and classic CSF biomarkers in age-related dementias. Aging (Albany NY). 2019; 11(8): 2420-2429. doi: 10.18632/aging.101925

50. Yang T.T., Liu C.G., Gao S.C., Zhang Y., Wang P.C. The serum exosome derived microrna-135a,−193b, and−384 were potential alzheimer's disease biomarkers. Biomed Environ Sci. 2018; 31: 87–96. 10.3967/bes2018.011

51. Kumar S., Vijayan M., Reddy P.H. Microrna-455-3p as a potential peripheral biomarker for alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2017; 26: 3808–3822. doi: 10.1093/hmg/ddx267

52. Ai J., Sun L.H., Che H., Zhang R., Zhang T.Z., Wu W.C., Su X.L., Chen X., Yang G., Li K., Wang N., Ban T., Bao Y.N., Guo F., Niu H.F., Zhu Y.L., Zhu X.Y., Zhao S.G., Yang B.F. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. J Neurosci. 2013; 33(9): 3989-4001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1997-12.2013

53. Tan Z., Chen Y., Xie W., Liu X., Zhu Y., Zhu Y. Nimodipine attenuates tau phosphorylation at Ser396 via miR-132/GSK-3β pathway in chronic cerebral hypoperfusion rats. Eur J Pharmacol. 2018; 819: 1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.027

54. Hu X.L., Wang X.X., Zhu Y.M., Xuan L.N., Peng L.W., Liu Y.Q., Yang H., Yang C., Jiao L., Hang P.Z., Sun L.H. MicroRNA-132 regulates total protein of Nav1.1 and Nav1.2 in the hippocampus and cortex of rat with chronic cerebral hypoperfusion. Behav Brain Res. 2019; 366: 118-125. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.026

55. Swarup V., Hinz F.I., Rexach J.E., Noguchi K.I., Toyoshiba H., Oda A., Hirai K., Sarkar A., Seyfried N.T., Cheng C., Haggarty S.J., International Frontotemporal Dementia Genomics Consortium, Grossman M., Van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Lah J.J., Levey A.I., Kondou S., Geschwind D.H. Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia. Nat Med. 2019; 25: 152–164. doi: 10.1038/s41591-018-0223-3

56. Qiao J., Zhao J., Chang S., Sun Q., Liu N., Dong J., Chen Y., Yang D., Ye D., Liu X., Yu Y., Chen W., Zhu S., Wang G., Jia W., Xi J., Kang J. MicroRNA-153 improves the neurogenesis of neural stem cells and enhances the cognitive ability of aged mice through the notch signaling pathway. Cell Death Differ. 2020; 27(2): 808-825. doi: 10.1038/s41418-019-0388-4

57. Sun L.H., Yan M.L., Hu X.L., Peng L.W., Che H., Bao Y.N., Guo F., Liu T., Chen X., Zhang R., Ban T., Wang N., Liu H.L., Hou X., Ai J. MicroRNA-9 induces defective trafficking of Nav1.1 and Nav1.2 by targeting Navβ2 protein coding region in rat with chronic brain hypoperfusion. Mol Neurodegener. 2015; 10: 36. doi: 10.1186/s13024-015-0032-9

58. Xie H., Zhao Y., Zhou Y., Liu L., Liu Y., Wang D., Zhang S., Yang M. MiR-9 Regulates the Expression of BACE1 in Dementia Induced by Chronic Brain Hypoperfusion in Rats. Cell Physiol Biochem. 2017; 42(3): 1213-1226. doi: 10.1159/000478919

59. Che H., Yan Y., Kang X.H., Guo F., Yan M.L., Liu H.L., Hou X., Liu T., Zong D.K., Sun L.L., Bao Y.N., Sun L.H., Yang B.F., Ai J. MicroRNA-27a Promotes Inefficient Lysosomal Clearance in the Hippocampi of Rats Following Chronic Brain Hypoperfusion. Mol Neurobiol. 2017; 54(4): 2595-2610. doi: 10.1007/s12035-016-9856-8

60. Wang P., Liang X., Lu Y., Zhao X., Liang J. MicroRNA-93 Downregulation Ameliorates Cerebral Ischemic Injury Through the Nrf2/HO-1 Defense Pathway. Neurochem Res. 2016; 41(10): 2627-2635. doi: 10.1007/s11064-016-1975-0

61. Liu P., Liu P., Wang Z., Fang S., Liu Y., Wang J., Liu W., Wang N., Chen L., Wang J., Zhang H., Wang L. Inhibition of MicroRNA-96 Ameliorates Cognitive Impairment and Inactivation Autophagy Following Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat. Cell Physiol Biochem. 2018; 49(1): 78-86. doi: 10.1159/000492844

62. Toyama K., Spin J.M., Deng A.C., Huang T.T., Wei K., Wagenhäuser M.U., Yoshino T., Nguyen H., Mulorz J., Kundu S., Raaz U., Adam M., Schellinger I.N., Jagger A., Tsao P.S. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38(6): 1392-1406. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310822

63. Ren Z., Yu J., Wu Z., Si W., Li X., Liu Y., Zhou J., Deng R., Chen D. MicroRNA-210-5p Contributes to Cognitive Impairment in Early Vascular Dementia Rat Model Through Targeting Snap25. Front Mol Neurosci. 2018; 11: 388. doi: 10.3389/fnmol.2018.00388

64. Liu X., Zhang R., Wu Z., Si W., Ren Z., Zhang S., Zhou J., Chen D. miR-134-5p/Foxp2/Syn1 is involved in cognitive impairment in an early vascular dementia rat model. Int J Mol Med. 2019; 44(5): 1729-1740. doi: 10.3892/ijmm.2019.4331

65. Zhang S., Yan M.L., Yang L., An X.B., Zhao H.M., Xia S.N., Jin Z., Huang S.Y., Qu Y., Ai J. MicroRNA-153 impairs hippocampal synaptic vesicle trafficking via downregulation of synapsin I in rats following chronic cerebral hypoperfusion. Exp Neurol. 2020; 332: 113389. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113389

REFERENCES

1. Minzdrav RF. Klinicheskie rekomendatsii. Kognitivnye rasstroistva u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Clinical recommendations. Cognitive disorders in elderly and senile people]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/617_1 (accessed 10.01.2024 (In Russian)

2. Kalaria R.N. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016; 131: 659–685. doi: 10.1007/s00401-016-1571-z

3. Gavrilova E.S., Yashina L.M. Evaluation of cardiovascular risk factors and educational technologies of the correction in youth population. Siberian Medical Review. 2017; (2): 48-55. doi: 10.20333/2500136-2017-2-48-55 (In Russian)

4. Balasubramanian P., DelFavero J., Ungvari A., Papp M., Tarantini A., Price N., de Cabo R., Tarantini S. Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. Ageing Res Rev. 2020; 64: 101189. doi: 10.1016/j.arr.2020.101189

5. Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of vascular dementia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39: 1542–1549. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311908

6. Iadecola C., Duering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(25): 3326-3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034

7. Ignatyeva VI, Voznyuk IA, Shamalov NA, Reznik AV, Vinitskiy AA, Derkach EV. Social and economic burden of stroke in Russian Federation. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2023; 123(8-2): 5-15. doi: 10.17116/jnevro20231230825 (In Russian)

8. Zhai W., Zhao M., Zhang G., Wang Z., Wei C., Sun L. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapeutics for Vascular Cognitive Impairment and Dementia. Front Neurol. 2022; 13: 895316. doi: 10.3389/fneur.2022.895316

9. Rizvanov A.A. New Hope: Using Gene Therapy to Treat Rare Neurological Diseases. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023; 3(1): 3-6. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-1-3-6

10. Kotsiubinskaya J.V., Mikhailov V.A., Kazakov A.V. Clinical Features of Subjective Cognitive Decline in The Early Stages of Alzheimer's Disease. Personalized Psychiatry and Neurology. 2023; 3(2): 3-14. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-3-14.

11. Gomazkov O.A. Neuroproteomics or How Dozens of Proteins Reflect Brain Functions. ADVANCES OF MODERN BIOLOGY. 2020; 140 (4): 347–358. doi: 10.31857/S0042132420040079 (In Russian)

12. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: From microRNA sequences to function. Nucleic Acids Res. 2019; 47: 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141

13. Deveson I.W., Hardwick S.A., Mercer T.R., Mattick J.S. The Dimensions, Dynamics, and Relevance of the Mammalian Noncoding Transcriptome. Trends Genet. 2017; 33: 464–478. doi: 10.1016/j.tig.2017.04.004

14. Ratti M., Lampis A., Ghidini M., Salati M., Mirchev M.B., Valeri N., Hahne J.C. MicroRNAs (miRNAs) and long non-coding RNAs (lncRNAs) as new tools for cancer therapy: First steps from bench to bedside. Target Oncol. 2020; 15: 261–278. doi: 10.1007/s11523-020-00717-x

15. Zhou L., Lim M.Y.T., Kaur P., Saj A., Bortolamiol-Becet D., Gopal V., Tolwinski N., Tucker-Kellogg G., Okamura K. Importance of miRNA stability and alternative primary miRNA isoforms in gene regulation during Drosophila development. Elife. 2018; 7: e38389. doi: 10.7554/eLife.38389

16. Blount G.S., Coursey L., Kocerha J. MicroRNA Networks in Cognition and Dementia. Cells. 2022; 11(12): 1882. doi: 10.3390/cells11121882

17. Kocerha J., Dwivedi Y., Brennand K.J. Noncoding RNAs and neurobehavioral mechanisms in psychiatric disease. Mol. Psychiatry. 2015; 20: 677–684. doi: 10.1038/mp.2015.30

18. Islam M.R., Kaurani L., Berulava T., Heilbronner U., Budde M., Centeno T.P., Elerdashvili V., Zafieriou M.P., Benito E., Sertel S.M., Goldberg M., Senner F., Kalman J.L., Burkhardt S., Oepen A.S., Sakib M.S., Kerimoglu C., Wirths O., Bickeböller H., Bartels C., Brosseron F., Buerger K., Cosma N.C., Fliessbach K., Heneka M.T., Janowitz D., Kilimann I., Kleinedam L., Laske C., Metzger C.D., Munk M.H., Perneczky R., Peters O., Priller J., Rauchmann B.S., Roy N., Schneider A., Spottke A., Spruth E.J., Teipel S., Tscheuschler M., Wagner M., Wiltfang J., Düzel E., Jessen F., Delcode Study Group, Rizzoli S.O., Zimmermann W.H., Schulze T.G., Falkai P., Sananbenesi F., Fischer A. A microRNA signature that correlates with cognition and is a target against cognitive decline. EMBO Mol Med. 2021; 13(11): e13659. doi: 10.15252/emmm.202013659

19. Balzano F., Deiana M., Dei Giudici S., Oggiano A., Baralla A., Pasella S., Mannu A., Pescatori M., Porcu B., Fanciulli G., Zinellu A., Carru C., Deiana L. miRNA Stability in Frozen Plasma Samples. Molecules. 2015; 20(10): 19030-19040. doi: 10.3390/molecules201019030

20. Almutairi M.M., Gong C., Xu Y.G., Chang Y., Shi H. Factors controlling permeability of the blood-brain barrier. Cell Mol Life Sci. 2016; 73(1): 57-77. doi: 10.1007/s00018-015-2050-8

21. Ma F., Zhang X., Yin K.J. MicroRNAs in central nervous system diseases: A prospective role in regulating blood-brain barrier integrity. Exp Neurol. 2020; 323: 113094. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113094

22. Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. Front Neurosci. 2018; 12: 930. doi: 10.3389/fnins.2018.00930

23. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7(1): a020412. doi: 10.1101/cshperspect.a020412

24. Goodall E.F., Leach V., Wang C., Cooper-Knock J., Heath P.R., Baker D., Drew D.R., Saffrey M.J., Simpson J.E., Romero I.A., Wharton S.B. Age-Associated mRNA and miRNA Expression Changes in the Blood-Brain Barrier. Int J Mol Sci. 2019; 20(12): 3097. doi: 10.3390/ijms20123097

25. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. MicroRNAs: Possible Regulatory Molecular Switch Controlling the BBB Microenvironment. Mol Ther Nucleic Acids. 2020; 19: 933-936. doi: 10.1016/j.omtn.2019.12.024

26. O'Carroll D., Schaefer A. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(1): 39-54. doi: 10.1038/npp.2012.87

27. Wang P., Pan R., Weaver J., Jia M., Yang X., Yang T., Liang J., Liu K.J. MicroRNA-30a regulates acute cerebral ischemia-induced blood-brain barrier damage through ZnT4/zinc pathway. J Cereb Blood Flow Metab. 2021; 41(3): 641-655. doi: 10.1177/0271678X20926787

28. Bernstein D.L., Zuluaga-Ramirez V., Gajghate S., Reichenbach N.L., Polyak B., Persidsky Y., Rom S. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. J Cereb Blood Flow Metab. 2020; 40(10): 1953-1965. doi: 10.1177/0271678X19882264

29. Pan J., Qu M., Li Y., Wang L., Zhang L., Wang Y., Tang Y., Tian H.L., Zhang Z., Yang G.Y. MicroRNA-126-3p/-5p Overexpression Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption in a Mouse Model of Middle Cerebral Artery Occlusion. Stroke. 2020; 51(2): 619-627. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027531

30. Zuo X., Lu J., Manaenko A., Qi X., Tang J., Mei Q., Xia Y., Hu Q. MicroRNA-132 attenuates cerebral injury by protecting blood-brain-barrier in MCAO mice. Exp Neurol. 2019; 316: 12-19. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.03.017

31. Bai Y., Zhang Y., Han B., Yang L., Chen X., Huang R., Wu F., Chao J., Liu P., Hu G., Zhang J.H., Yao H. Circular RNA DLGAP4 Ameliorates Ischemic Stroke Outcomes by Targeting miR-143 to Regulate Endothelial-Mesenchymal Transition Associated with Blood-Brain Barrier Integrity. J Neurosci. 2018; 38(1): 32-50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1348-17.2017

32. Zhang T., Tian C., Wu J., Zhang Y., Wang J., Kong Q., Mu L., Sun B., Ai T., Wang Y., Zhao W., Wang D., Li H., Wang G. MicroRNA-182 exacerbates blood-brain barrier (BBB) disruption by downregulating the mTOR/FOXO1 pathway in cerebral ischemia. FASEB J. 2020; 34(10): 13762-13775. doi: 10.1096/fj.201903092R

33. Song J., Yoon S.R., Kim O.Y. miR-Let7A Controls the Cell Death and Tight Junction Density of Brain Endothelial Cells under High Glucose Condition. Oxid Med Cell Longev. 2017; 2017: 6051874. doi: 10.1155/2017/6051874

34. Wang X.X., Zhang B., Xia R., Jia Q.Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(18): 9601-9614. doi: 10.26355/eurrev_202009_23048

35. Xu C., Wang C., Meng Q., Gu Y., Wang Q., Xu W., Han Y., Qin Y., Li J., Jia S., Xu J., Zhou Y. miR-153 promotes neural differentiation in the mouse hippocampal HT-22 cell line and increases the expression of neuron-specific enolase. Mol Med Rep. 2019; 20(2): 1725-1735. doi: 10.3892/mmr.2019.10421

36. Morel L., Regan M., Higashimori H., Ng S.K., Esau C., Vidensky S., Rothstein J., Yang Y. Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. J Biol Chem. 2013; 288(10): 7105-7116. doi: 10.1074/jbc.M112.410944

37. Liu X., Feng Z., Du L., Huang Y., Ge J., Deng Y., Mei Z. The Potential Role of MicroRNA-124 in Cerebral Ischemia Injury. Int J Mol Sci. 2019; 21(1): 120. doi: 10.3390/ijms21010120

38. Wei C., Xu X., Zhu H., Zhang X., Gao Z. Promotive role of microRNA-150 in hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia model rats. Mol Med Rep. 2021; 23(4): 257. doi: 10.3892/mmr.2021.11896

39. Li G.F., Li Z.B., Zhuang S.J., Li G.C. Inhibition of microRNA-34a protects against propofol anesthesia-induced neurotoxicity and cognitive dysfunction via the MAPK/ERK signaling pathway. Neurosci Lett. 2018; 675: 152-159. doi: 10.1016/j.neulet.2018.03.052

40. Yang F.W., Wang H., Wang C., Chi G.N. Upregulation of acetylcholinesterase caused by downregulation of microRNA-132 is responsible for the development of dementia after ischemic stroke. J Cell Biochem. 2020; 121(1): 135-141. doi: 10.1002/jcb.28985

41. Liu D.Y., Zhang L. MicroRNA-132 promotes neurons cell apoptosis and activates Tau phosphorylation by targeting GTDC-1 in Alzheimer's disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019; 23(19): 8523-8532. doi: 10.26355/eurrev_201910_19166

42. El Fatimy R., Li S., Chen Z., Mushannen T., Gongala S., Wei Z., Balu D.T., Rabinovsky R., Cantlon A., Elkhal A., Selkoe D.J., Sonntag K.C., Walsh D.M., Krichevsky A.M. MicroRNA-132 provides neuroprotection for tauopathies via multiple signaling pathways. Acta Neuropathol. 2018; 136(4): 537-555. doi: 10.1007/s00401-018-1880-5

43. Chen D., Hu S., Wu Z., Liu J., Li S. The Role of MiR-132 in Regulating Neural Stem Cell Proliferation, Differentiation and Neuronal Maturation. Cell Physiol Biochem. 2018; 47(6): 2319-2330. doi: 10.1159/000491543

44. Yue J., Zhang B., Wang H., Hou X., Chen X., Cheng M., Wen S. Dysregulated plasma levels of miRNA-132 and miRNA-134 in patients with obsessive-compulsive disorder. Ann Transl Med. 2020; 8(16): 996. doi: 10.21037/atm-20-5217

45. Burmistrova A.L., Alekseeva A.S., Cazaux M.E., Filippova Y.Y. MicroRNA signature of leukocytes in the context of chronic systemic inflammation in vascular dementia. Russian Journal of Immunology. 2022; 25(4): 399-404. doi: 10.46235/1028-7221-1187-MSO (In Russian)

46. Yakovleva K.D., Dmitrenko D.V., Panina I.S., Usoltseva A.A., Gazenkampf K.A., Konovalenko O.V., Kantimirova E.A., Novitsky M.A., Nasyrova R.F., Shnayder N.A. Expression Profile of miRs in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 951. doi: 10.3390/ijms23020951

47. Prabhakar P., Chandra S.R., Christopher R. Circulating microRNAs as potential biomarkers for the identification of vascular dementia due to cerebral small vessel disease. Age Ageing. 2017; 46(5): 861-864. doi: 10.1093/ageing/afx090

48. Sheinerman K.S., Tsivinsky V.G., Abdullah L., Crawford F., Umansky S.R. Plasma microRNA biomarkers for detection of mild cognitive impairment: biomarker validation study. Aging (Albany NY). 2013; 5(12): 925-938. doi: 10.18632/aging.100624

49. Marchegiani F., Matacchione G., Ramini D., Marcheselli F., Recchioni R., Casoli T., Mercuri E., Lazzarini M., Giorgetti B., Cameriere V., Paolini S., Paciaroni L., Rossi T., Galeazzi R., Lisa R., Bonfigli A.R., Procopio A.D., De Luca M., Pelliccioni G., Olivieri F. Diagnostic performance of new and classic CSF biomarkers in age-related dementias. Aging (Albany NY). 2019; 11(8): 2420-2429. doi: 10.18632/aging.101925

50. Yang T.T., Liu C.G., Gao S.C., Zhang Y., Wang P.C. The serum exosome derived microrna-135a,−193b, and−384 were potential alzheimer's disease biomarkers. Biomed Environ Sci. 2018; 31: 87–96. 10.3967/bes2018.011

51. Kumar S., Vijayan M., Reddy P.H. Microrna-455-3p as a potential peripheral biomarker for alzheimer's disease. Hum Mol Genet. 2017; 26: 3808–3822. doi: 10.1093/hmg/ddx267

52. Ai J., Sun L.H., Che H., Zhang R., Zhang T.Z., Wu W.C., Su X.L., Chen X., Yang G., Li K., Wang N., Ban T., Bao Y.N., Guo F., Niu H.F., Zhu Y.L., Zhu X.Y., Zhao S.G., Yang B.F. MicroRNA-195 protects against dementia induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. J Neurosci. 2013; 33(9): 3989-4001. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1997-12.2013

53. Tan Z., Chen Y., Xie W., Liu X., Zhu Y., Zhu Y. Nimodipine attenuates tau phosphorylation at Ser396 via miR-132/GSK-3β pathway in chronic cerebral hypoperfusion rats. Eur J Pharmacol. 2018; 819: 1-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.027

54. Hu X.L., Wang X.X., Zhu Y.M., Xuan L.N., Peng L.W., Liu Y.Q., Yang H., Yang C., Jiao L., Hang P.Z., Sun L.H. MicroRNA-132 regulates total protein of Nav1.1 and Nav1.2 in the hippocampus and cortex of rat with chronic cerebral hypoperfusion. Behav Brain Res. 2019; 366: 118-125. doi:

10.1016/j.bbr.2019.03.026

55. Swarup V., Hinz F.I., Rexach J.E., Noguchi K.I., Toyoshiba H., Oda A., Hirai K., Sarkar A., Seyfried N.T., Cheng C., Haggarty S.J., International Frontotemporal Dementia Genomics Consortium, Grossman M., Van Deerlin V.M., Trojanowski J.Q., Lah J.J., Levey A.I., Kondou S., Geschwind D.H. Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia. Nat Med. 2019; 25: 152–164. doi: 10.1038/s41591-018-0223-3

56. Qiao J., Zhao J., Chang S., Sun Q., Liu N., Dong J., Chen Y., Yang D., Ye D., Liu X., Yu Y., Chen W., Zhu S., Wang G., Jia W., Xi J., Kang J. MicroRNA-153 improves the neurogenesis of neural stem cells and enhances the cognitive ability of aged mice through the notch signaling pathway. Cell Death Differ. 2020; 27(2): 808-825. doi: 10.1038/s41418-019-0388-4

57. Sun L.H., Yan M.L., Hu X.L., Peng L.W., Che H., Bao Y.N., Guo F., Liu T., Chen X., Zhang R., Ban T., Wang N., Liu H.L., Hou X., Ai J. MicroRNA-9 induces defective trafficking of Nav1.1 and Nav1.2 by targeting Navβ2 protein coding region in rat with chronic brain hypoperfusion. Mol Neurodegener. 2015; 10: 36. doi: 10.1186/s13024-015-0032-9

58. Xie H., Zhao Y., Zhou Y., Liu L., Liu Y., Wang D., Zhang S., Yang M. MiR-9 Regulates the Expression of BACE1 in Dementia Induced by Chronic Brain Hypoperfusion in Rats. Cell Physiol Biochem. 2017; 42(3): 1213-1226. doi: 10.1159/000478919

59. Che H., Yan Y., Kang X.H., Guo F., Yan M.L., Liu H.L., Hou X., Liu T., Zong D.K., Sun L.L., Bao Y.N., Sun L.H., Yang B.F., Ai J. MicroRNA-27a Promotes Inefficient Lysosomal Clearance in the Hippocampi of Rats Following Chronic Brain Hypoperfusion. Mol Neurobiol. 2017; 54(4): 2595-2610. doi: 10.1007/s12035-016-9856-8

60. Wang P., Liang X., Lu Y., Zhao X., Liang J. MicroRNA-93 Downregulation Ameliorates Cerebral Ischemic Injury Through the Nrf2/HO-1 Defense Pathway. Neurochem Res. 2016; 41(10): 2627-2635. doi: 10.1007/s11064-016-1975-0

61. Liu P., Liu P., Wang Z., Fang S., Liu Y., Wang J., Liu W., Wang N., Chen L., Wang J., Zhang H., Wang L. Inhibition of MicroRNA-96 Ameliorates Cognitive Impairment and Inactivation Autophagy Following Chronic Cerebral Hypoperfusion in the Rat. Cell Physiol Biochem. 2018; 49(1): 78-86. doi: 10.1159/000492844

62. Toyama K., Spin J.M., Deng A.C., Huang T.T., Wei K., Wagenhäuser M.U., Yoshino T., Nguyen H., Mulorz J., Kundu S., Raaz U., Adam M., Schellinger I.N., Jagger A., Tsao P.S. MicroRNA-Mediated Therapy Modulating Blood-Brain Barrier Disruption Improves Vascular Cognitive Impairment. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38(6): 1392-1406. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310822

63. Ren Z., Yu J., Wu Z., Si W., Li X., Liu Y., Zhou J., Deng R., Chen D. MicroRNA-210-5p Contributes to Cognitive Impairment in Early Vascular Dementia Rat Model Through Targeting Snap25. Front Mol Neurosci. 2018; 11: 388. doi: 10.3389/fnmol.2018.00388

64. Liu X., Zhang R., Wu Z., Si W., Ren Z., Zhang S., Zhou J., Chen D. miR-134-5p/Foxp2/Syn1 is involved in cognitive impairment in an early vascular dementia rat model. Int J Mol Med. 2019; 44(5): 1729-1740. doi: 10.3892/ijmm.2019.4331

65. Zhang S., Yan M.L., Yang L., An X.B., Zhao H.M., Xia S.N., Jin Z., Huang S.Y., Qu Y., Ai J. MicroRNA-153 impairs hippocampal synaptic vesicle trafficking via downregulation of synapsin I in rats following chronic cerebral hypoperfusion. Exp Neurol. 2020; 332: 113389. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113389

Для цитирования: *Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Петров А.В., Каскаева Д.С., Трефилова В.В., Насырова Р.Ф. Паттерн циркулирующих микроРНК при сосудистых когнитивных расстройствах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 183-196. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196*

To cite: *Petrova M.M., Shnayder N.A., Petrov A.V., Kaskaeva D.S., Trefilova V.V., Nasyrova R.F. Pattern of circulating microRNAS in vascular cognitive disorders. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 183-196. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-183-196*

УДК 616.126.56
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-197-207

ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ БАЛЛОН-РАСШИРЯЕМЫХ УСТРОЙСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Г. Пурсанов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», 4-й Добрынинский переулок, 1/9, Москва, Российская Федерация, 119049

Основные положения

• Разработка новых клапанных устройств (SAPIEN, Myval) с большой размерной линейкой значительно расширила возможности эндоваскулярного лечения дисфункций клапана легочной артерии. Стало возможным устранить легочную регургитацию не только при обструкции выводного тракта правого желудочка, но и после наложения трансаннулярных заплат при расширенных размерах легочного ствола и выводного отдела правого желудочка. На основе анализа литературных данных в работе рассмотрены конструктивные особенности клапанов, показания к процедуре, методики и тактики имплантации, а также клинические результаты.

Резюме

В работе проанализированы эффективность и безопасность эндоваскулярного транскатетерного замещения клапана легочной артерии с использованием баллон-расширяемых устройств. Выполнен обзор релевантной литературы за последние несколько лет, изучены данные клинических исследований и случаев из практики, проанализированы основные технические аспекты процедуры замещения клапана легочной артерии. Определены эффективность процедуры, показания к применению и осложнения. Можно сделать вывод о перспективности эндоваскулярного транскатетерного замещения клапана легочной артерии с помощью баллон-расширяемых устройств как альтернативного метода лечения определенных пациентов с пороками сердца. Однако для оптимизации техники и улучшения результатов процедуры необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова Клапан легочной артерии • Эндоваскулярная имплантация клапана легочной артерии • Транскатетерное замещение клапана легочной артерии • Врожденные пороки сердца • Легочная регургитация • Melody • Sapien • Myval

Поступила в редакцию: *02.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *10.08.2024;* ***принята к печати:*** *31.08.2024*

REVIEWS

ENDOVASCULAR TRANSCATHETER PULMONARY VALVE REPLACEMENT USING BALLOON-EXPANDABLE DEVICES: A LITERATURE REVIEW

M.G. Pursanov

Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health", 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, Russian Federation, 119049

Highlights

• The development of new valve devices (SAPIEN, Myval) with a large size range has significantly expanded the possibilities of endovascular treatment of pulmonary valve dysfunction. It became possible to treat pulmonary regurgitation in patients with obstructive right ventricular outflow tract and in patients with transannular patch repair of pulmonary trunk and right ventricular outflow tract enlargement. Based on the analysis of literature data, this work examines modern valve design features, indications, methods and techniques of their implantation, as well as clinical results.

Abstract

The paper analyzes the effectiveness and safety of endovascular transcatheter pulmonary valve replacement using balloon-expandable devices. The authors conducted a review of the literature on this topic, studied the available clinical trial

Для корреспонденции: *Манолис Георгиевич Пурсанов, agotskina@yandex.ru; адрес: 4-й Добрынинский переулок, 1/9, Москва, Российская Федерация, 119049*
Corresponding author: *Manolis G. Pursanov, agotskina@yandex.ru; address: 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, Russian Federation, 119049*

data and case reports, and analyzed the main technical aspects of the replacement procedure. The study results helped to assess the effectiveness of the procedure, indications and complications associated with its use. It can be concluded that endovascular transcatheter pulmonary valve replacement using balloon-expandable devices is a promising alternative treatment method for certain patients with heart defects. However, further research is needed to optimize the technique and improve the results of the procedure.

Keywords Pulmonary valve • Endovascular pulmonary valve implantation • Transcatheter pulmonary valve replacement • Congenital heart defects • Pulmonary regurgitation • Melody • Sapien • Myval

Received: *02.07.2024;* ***received in revised form:*** *10.08.2024;* ***accepted:*** *31.08.2024*

Список сокращений

ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка
ВПС – врожденные пороки сердца
ЛА – легочная артерия
ПЖ – правый желудочек

Введение

При врожденных пороках сердца (ВПС) дисфункция клапана легочной артерии (ЛА) может встречаться изолированно или в составе сложного порока. Замена клапана ЛА – неотъемлемая часть хирургического лечения многих ВПС, в том числе с использованием искусственного ствола ЛА (синтетические или биологические кондуиты, алло-, гомографты) при пороках конотрункуса и операции Росса. Доступные в настоящее время биопротезы, кондуиты, алло- и гомографты в конечном итоге подвергаются дисфункции, что требует повторных вмешательств. При радикальной коррекции пороков конотрункуса (тетрады Фалло, двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка (ПЖ) и др.) устранение стеноза ЛА выполняется с помощью наложения трансаннулярной заплаты с моностворкой. По истечении времени недостаточность на клапане ЛА прогрессирует и происходит расширение выводного отдела правого желудочка (ВОПЖ) и легочного ствола, которое приводит к дисфункции правых отделов сердца и требует повторной операции по восстановлению замыкательной функции клапана ЛА [1, 2].

Повышение уровня знаний потенциальных вредных последствий хронической легочной регургитации после коррекции сложных ВПС привело к увеличению повторных хирургических вмешательств на выводном тракте ПЖ. Эти операции стали наиболее часто проводимыми вмешательствами в данной группе пациентов [3, 4]. Однако важным недостатком данных оперативных вмешательств с использованием кондуитов, аллографтов и биологических клапанов является ограниченный срок службы, который составляет в среднем около 10 лет [5–7]. Как правило, большинству этих пациентов в течение жизни требуется несколько повторных операций, чтобы устранить опасные последствия клапанной дисфункции. Каждая последующая операция на «открытом» сердце увеличивает потенциальный риск возникновения различных осложнений.

С развитием эндоваскулярных технологией и появлением баллон-расширяемых клапанов транскатетерная замена клапана ЛА стала альтернативой повторным хирургическим операциям у больных, перенесших «открытые» вмешательства. В течение более чем двух десятилетий эндоваскулярное транскатетерное замещение клапана легочной артерии получило широкое применение и стало стандартом лечения во многих центрах по лечению ВПС, в том числе в детской и юношеской популяции. В нашей стране транскатетерная имплантация клапана ЛА находится на стадии становления. Первый баллон-расширяемый клапан Melody (Medtronic, США), как правило, используется при дисфункции искусственного ствола ЛА и биопротезов сердечных клапанов. В настоящее время появились другие баллон-расширяемые клапаны для транскатетерной имплантации аортального клапана, которые позволили применять эту методику как у пациентов с нативным выводным трактом ПЖ, так и перенесших хирургическое расширение с помощью наложения трансаннулярной заплаты.

Наиболее изученными являются баллон-расширяемые клапаны Melody и Sapien (Edwards Lifesciences, США), которые также были использованы в нашей стране при лечении детей после коррекции сложных ВПС. В Российской Федерации первая имплантация клапана Melody в позицию ЛА выполнена академиком Б.Г. Алекяном и коллегами в 2008 г. в НЦССХ им. А.Н. Бакулева [8]. Клапан Sapien XT впервые имплантирован ребенку М.Г. Пурсановым в декабре 2019 г. в Морозовской ДГКБ [9], а клапан Myval (Meril Life Sciences, Индия) – в июне 2023 г.

Клапан Melody (Medtronic)

Melody стал первым транскатетерным клапаном, имплантированным человеку в 2000 г. доктором Ф. Бонхоффером [10]. В основном клапан Melody используется при стенозе и/или недостаточности хирургически установленных кондуитов между ПЖ и ЛА или при дисфункции ранее имплантированных биопротезных клапанов у детей и взрослых пациентов. Также клапан может быть имплантирован в нативный или реконструированный ВОПЖ после предварительного стентирования [11]. По данным Melody Registry (2019), после коррекции тетрады Фалло клапан был имплантирован 31% больных, после коррекции атрезии ЛА с дефектом межжелудочковой перегородки – 18%, после коррекции общего артериального ствола – 11%, после коррекции транспозиции магистральных сосудов – 9%, после операции Росса – 20%, после коррекции двойного отхождения сосудов от ПЖ – 4%, после коррекции других ВПС – 7% [12].

Клапан Melody, обработанный глутаровым альдегидом, состоит из яремной вены крупного рогатого скота со своим собственным клапаном, вшитой в платиноиридиевый стент (Cheatham Platinum, Numed, США). Вена пришивается к стенту по окружности с обоих концов. Клапан также пришивают к стенту в каждом страте эндопротеза узловыми швами (рис. 1). Яремные вены крупного рогатого скота имеют диаметр 16 или 18 мм и обозначаются как TPV 20 и TPV 22 соответственно. Предполагаемый максимальный диаметр для TPV 20 составляет 20 мм, а максимальный диаметр для TPV – 22–22 мм. Высота нерасширенного клапана составляет 28 мм для TPV 20 и 30 мм для TPV 22. Показано, что TPV 22 можно расширить до 24 мм без ущерба для функции клапана [13].

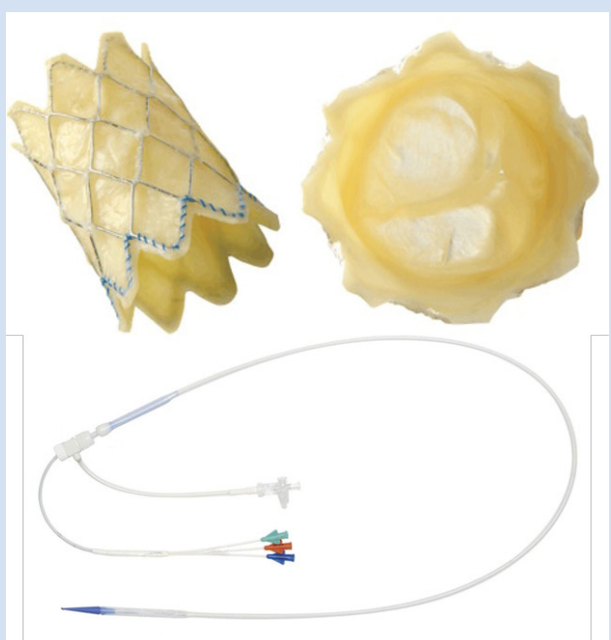


Рисунок 1. Клапан Melody с системой доставки (показана в нижней части рисунка)
Примечание: *изображение взято из статьи Hascoët S., Acar P., Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation: current indications and available devices. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(11):625-34. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.07.048*
Figure 1. The Melody valve with a delivery system (at the bottom of the figure)
Note: *The images are taken from the article Hascoët S., Acar P., Boudjemline Y. Transcatheter pulmonary valvulation: current indications and available devices. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(11):625-34. https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.07.048*

Клапан имплантируется в систему доставки Medtronic Ensemble II, которая доступна в трех размерах: 18, 20 и 22 мм. В нем используется BiB («баллон в баллоне») – баллонный катетер, помещенный в тефлоновую оболочку. Дистальная часть интродьюсера, закрывающая клапан, имеет размер 22F, а остальная часть системы доставки – 16F. Доставляющая система на конце имеет форму оливы, которая сужается и используется в качестве интродьюсера для обеспечения плавного перехода в вену. Клапан обжимается вручную на BiB-баллоне системы доставки Ensemble и проводится трансвенозно в область имплантации.

Отбор больных имеет важное значение для безопасного и успешного выполнения эндоваскулярного протезирования аортального клапана. Проведение предоперационной магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии сердца может помочь в оценке состояния ПЖ и близости коронарных артерий, однако зачастую эти исследования не дают точный ответ на возможную компрессию коронарных артерий после имплантации клапана [14, 15]. Поэтому желательно всех кандидатов подвергать предварительной катетеризации и ангиокардиографии с обязательным выполнением баллонного теста на компрессию коронарных артерий. Пациенты после артериального переключения (транспозиция магистральных сосудов, операция Росса) или с аномальным отхождением коронарных артерий при тетраде Фалло подвергаются наибольшему риску коронарной компрессии [16]. При расширенных размерах выводного тракта ПЖ наряду с тестом на коронарную компрессию необходимо выполнить пробу на баллонную окклюзию легочного ствола с целью определения его размеров и возможности имплантации клапана. Однако у детей после коррекции ВПС с помощью трансаннулярной заплаты имплантация клапана Melody выполняется крайне редко, т. к. у этих пациентов размеры ВОПЖ и легочного ствола превышают диаметр более 22 мм [17].

Из-за ограничений размеров клапана Melody в диапазоне от 16 до 22 мм кандидатами на эту операцию в основном являются пациенты с пороками конторункуса, у которых после радикальной коррекции ВПС возникла дисфункция искусственного ствола ЛА или имеется остаточный стеноз нативной ЛА. В этих случаях необходимо выполнить транслюминальную баллонную ангиопластику и

стентирование с целью полного или приемлемого устранения сужения (градиент систолического давления между ПЖ и ЛА менее 20 мм рт. ст.). При выраженном кальцинозе искусственного ствола ЛА имеется высокий риск его разрыва, поэтому с целью профилактики стентирование необходимо выполнить с помощью стентов с PTFE-покрытием (covered CP, Bentley). После имплантации covered CP можно безопасно выполнить баллонную дилатацию баллонами высокого или ультравысокого давления до полного устранения сужения. Если есть стенозы ветвей ЛА, сперва необходимо устранить их с помощью транслюминальной баллонной ангиопластики и стентирования, а затем приступить к имплантации клапана. Это можно сделать как за одну процедуру, так и в два этапа. В некоторых случаях может потребоваться имплантация нескольких голометаллических стентов для полного устранения сужения и получения устойчивого радиального воздействия на стенку кондуита или ВОПЖ (особенно при инфундибулярном стенозе), а также минимизации риска перелома CP-стента клапана Melody после его имплантации [18, 19]. При имплантации клапана Melody в биопротез по методике «клапан-в-клапан» предварительное стентирование зачастую не требуется, в отличие от кондуитов и нативных ВОПЖ, для которых оно стало обязательным.

На данный момент выполнено более 18 тыс. имплантаций клапана Melody, в мировой литературе представлено большое количество публикаций на эту тему. В целом клапаны Melody не подвержены эндокардиту и продолжают успешно функционировать. При изучении отдаленных результатов у 149 пациентов, которым был имплантирован клапан Melody, в течение 10 лет смертность отсутствовала в 90% случаев, повторные вмешательства не требовались в 60% случаев [20]. Частота переломов каркаса стента клапана значительно уменьшилась – с 33,5 до 16,7% после введения обязательного предварительного стентирования [21]. Исследование, проведенное в Мюнхене, показало эквивалентные результаты между имплантированными клапанами Melody у 241 пациента и хирургически имплантированными биопротезами. Обе группы имели 87% выживаемость в течение 10 лет. Однолетняя заболеваемость инфекционным эндокардитом составила 1,6% в группе с клапаном Melody и 0,5% в хирургической группе, однако не определено разницы в выживаемости без эндокардита [22]. Другие исследования также показали высокую свободу от повторных вмешательств и улучшение качества жизни [23–25].

Проблема инфекционного эндокардита является причиной недолговечности клапана и ранних повторных вмешательств. Некоторые авторы сообщают об однолетних показателях заболеваемости инфекционным эндокардитом примерно 2–4% после имплантации клапана Melody [26, 27]. В работах D.B. McElhinney и коллег [28, 29] показаны сравнимые показатели выживаемости и повторных вмешательств с клапанами, установленными хирургическим путем, с частотой эндокардита 16,9% в течение 8 лет. И хотя в первых публикациях сообщалось о сопоставимой частота инфекционного эндокардита для клапана Melody и клапанов, установленных хирургическим путем, последние данные свидетельствуют о преимуществе «открытой» операции [30].

Клапан SAPIEN THV (Edwards Life Sciences)

Баллон-расширяемый клапан Edwards SAPIEN (Edwards Life Sciences, США) изготовлен из бычьего перикарда, который изначально был разработан для лечения кальцинированного аортального порока. С 2006 г. данный клапан стал успешно использоваться при имплантации в легочную позицию [31]. В дальнейшем появились модели SAPIEN XT, SAPIEN 3 THV и SAPIEN 3 Ultra THV (рис. 2). В настоящее время клапан SAPIEN 3 наиболее часто используют для имплантации в легочную позицию, однако в РФ он не зарегистрирован.

Бычий перикард имеет форму трехстворчатого клапана и монтируется на баллон-расширяемый кобальт-хромовой стент с использованием ткани из полиэтилентерефталата. Каркас из хром-кобальта биомедицинского класса состоит из четырех рядов и четырех столбцов, что обеспечивает превосходную радиальную прочность для предотвращения переломов и способствует равномерному расширению. По сравнению с клапаном Melody клапан SAPIEN XT короче, высота клапана варьирует от 14,3 мм для клапана с диаметром 23 мм до 19,1 мм для клапана с диаметром 29 мм. SAPIEN 3 THV имеет дополнительную юбку из полиэтилентерефталата на внешней стороне стента, которая предназначена для снижения вероятности парапротезной регургитации (фистул). SAPIEN 3 THV имеет немного большую высоту клапана, чем XT: от 15,5 мм для 20 мм клапана до 22,5 мм для 29 мм клапана (см. рис. 2, *A, B*).

SAPIEN XT и SAPIEN 3 монтируются на системы доставки Novaflex или Commander (Edwards Life Sciences) и обжимаются с помощью специального кримпера, разработанного для обеспечения его равномерного размещения на системе доставки благодаря прочности стента. Клапан монтируется на баллон in vivo и проводится через низкопрофильные расширяемые интродьюсеры: SAPIEN XT – через 18 F, а SAPIEN 3 – через 14 и 16 F. Клапан SAPIEN THV доступен в размерах 19, 23, 26 и 29 мм. Клапаны большего диаметра позволяют выполнять транскатетерные вмешательства у пациентов с большим нативным выводным трактом ПЖ после

операций с наложением трансаннулярной заплаты и кондуитами большого диаметра между ПЖ и ЛА.

Показания для транскатетерной имплантации клапана легочной артерии аналогичны таковым при «открытой» хирургической коррекции и должны основываться на клинических и инструментальных данных (эхокардиография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). У симптоматических пациентов показаниями являются прогрессирующая легочная регургитация, приводящая к дилатации ПЖ и недостаточности на трехстворчатом клапане, стойкая предсердная или желудочковая аритмия, снижение физической активности и длительность QRS ≥ 180 мс. У асимптомных пациентов важное значение имеют данные магнитно-резонансной томографии [32]: фракция регургитации на клапане ЛА более 25%, индекс конечного диастолического объема ПЖ более 150 мл/м^2, индекс конечного систолического объема более 80 мл/м^2, фракция выброса ПЖ менее 47%, при сужении выводного тракта ПЖ давление составило 2/3 от системного. Кроме этого, необходимо учитывать размерный ряд клапанов, а также анатомию всего выводного тракта ПЖ, бифуркацию и состояние ветвей ЛА.

При расширенных размерах ВОПЖ и легочного ствола при отборе кандидатов на эндоваскулярное протезирование наряду с тестом на компрессию коронарных артерий обязательно проведение пробы на окклюзию ЛА с помощью измерительного баллонного катетера. Пациентов с размерами ЛА до 29 мм включительно можно рассматривать как кандидатов на имплантацию клапана SAPIEN. При имплантации клапана SAPIEN XT предварительное стентирование является обязательным. Первичная имплантация клапана без предварительного стентирования с хорошими результатами описана при использовании SAPIEN 3 THV [33, 34]. Имплантация клапана осуществляется под высокочастотной стимуляцией желудочков сердца, которая уменьшает сердечный выброс и снижает артериальное давление. Это позволяет при раскрытии клапана уменьшить риск его дислокации.

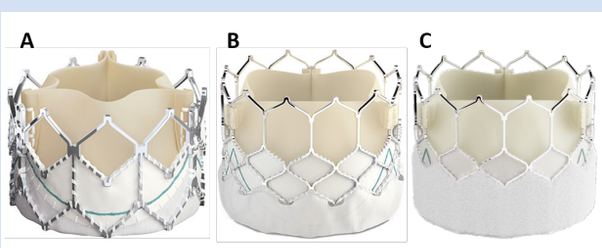


Рисунок 2. Модели клапанов Edwards Life Sciences: SAPIEN XT (*A*); SAPIEN 3 (*B*); SAPIEN 3 Ultra (*C*)
Примечание: *изображение взято из Rheude T., Blumenstein J., Möllmann H., Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. Med Devices (Auckl). 2018;11:353-360. https://doi.org/10.2147/MDER.S143897; Sorysz D., Januszek R., Sowa-Staszczak A., Grochowska A., Opalińska M., Bagieński M., Zawiślak B., Dziewierz A., Tokarek T., Krawczyk-Ożóg A., Bartuś S., Dudek D. The Usefulness of [18F] F-Fluorodeoxyglucose and [18F]F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Imaging in the Assessment of Early-Stage Aortic Valve Degeneration after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)—Protocol Description and Preliminary Results. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(3):431. https://doi.org/10.3390/jcm10030431*

Figure 2. Valves: *A* – SAPIEN XT valve; *B* – SAPIEN 3 valve, *C* – SAPIEN 3 Ultra valve
Note: *The images are taken from the articles Rheude T., Blumenstein J., Möllmann H., Husser O. Spotlight on the SAPIEN 3 transcatheter heart valve. Med Devices (Auckl). 2018;11:353-360. https://doi.org/10.2147/MDER.S143897; Sorysz D., Januszek R., Sowa-Staszczak A., Grochowska A., Opalińska M., Bagieński M., Zawiślak B., Dziewierz A., Tokarek T., Krawczyk-Ożóg A., Bartuś S., Dudek D. The Usefulness of [18F] F-Fluorodeoxyglucose and [18F]F-Sodium Fluoride Positron Emission Tomography Imaging in the Assessment of Early-Stage Aortic Valve Degeneration after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)—Protocol Description and Preliminary Results. Journal of Clinical Medicine. 2021;10(3):431. https://doi.org/10.3390/jcm10030431*

Клапан SAPIEN, аналогично клапану Melody, можно использовать при дисфункции кондуитов между ПЖ и ЛА, сужении нативной ЛА и при дисфункции хирургически установленных биопротезов клапанов сердца [17, 35].

Системы доставка Novaflex и Commander плохо приспособлены для проведения клапана в позицию ЛА, в результате чего во время процедур зачастую возникают значительные сложности. Так как клапан не покрыт оболочкой на баллоне системы доставки, существует риск повреждения трехстворчатого клапана при его проведении через правые камеры сердца (частота 6–8%) [33, 34, 36], особенно если требуется удаление клапана из-за сложности его проведения в ЛА. Поэтому для доставки клапана в ВОПЖ рекомендуют использовать Gore Dryseal (W. L. Gore & Associates, США), который значительно снижает риск повреждения трехстворчатого клапана и облегчает проведение клапана в позицию ЛА [37].

В проспективном многоцентровом исследовании COMPASSION были оценены безопасность и эффективность использования клапана SAPIEN XT для лечения дисфункции кондуитов между ПЖ и ЛА у 69 пациентов за период с 2008 по 2010 г. [38]. Через 3 года улучшение функционального класса (NYHA) отмечено у 93,5% больных. Пиковый градиент на кондуите снизился в среднем с 37,5 ± 25,4 до 17,8 ± 12,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$), а систолическое давление в ПЖ – с 59,6 ± 17,7 до 42,9 ± 13,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Регургитация на клапане отсутствовала или была незначительной у 91,1% пациентов. Свобода от смертности от всех причин через 3 года составила 98,4%, свобода от повторного вмешательства – 93,7%, от эндокардита – 97,1%. Переломов стента не наблюдалось.

Еще одно многоцентровое ретроспективное исследование включало 774 пациента из 23 центров, которым был имплантирован SAPIEN THV [36]. Имплантация протеза в нативный или расширенный с помощью наложения трансаннулярной за-

платы ВОПЖ выполнена 397 (51%) пациентам, в стенозированный кондуит – 183 (24%), в биопротез по методике «клапан-в-клапан» – 194 (25%) больным. Клапан SAPIEN 3 был имплантирован в 78% случаев, клапан SAPIEN XT – в 22%, при этом большинству пациентов были установлены клапаны размером 29 (39%) или 26 (34%) мм. Технически успешной имплантация оказалась у 754 (97,4%) пациентов. Серьезные осложнения отмечены у 67 (10%) больных, без различий между группами анатомии ПЖ. Функция клапана при выписке была хорошей у большинства больных, при этом у 58 (8,5%) определены значимая регургитация на клапане или градиент систолического давления по данным эхокардиографии с допплерографией > 40 мм рт. ст. Во время динамического наблюдения (n = 347; медиана 12 мес.) у 9 пациентов диагностирован эндокардит, а 18 больным (стеноз – 8 случаев, выраженная недостаточность – 3 случая, эндокардит – 4, неуточненная причина – 3) выполнена хирургическая замена или повторная эндоваскулярная имплантация клапана в ранее установленный клапан. Одним из механизмов ранней клапанной недостаточности является субклинический тромбоз створок, который может привести к уменьшению движения створок. Оптимальная стратегия антикоагулянтной терапии после имплантации до сих пор не определена [39, 40].

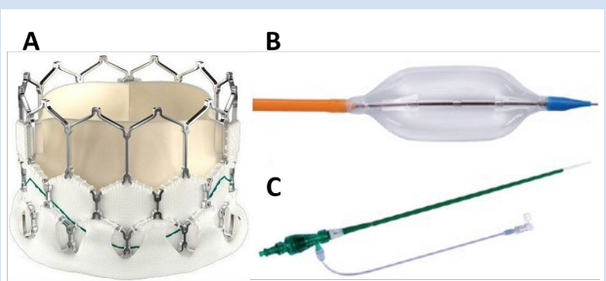


Рисунок 3. Транскатетерный сердечный клапан Myval изготовлен из створок бычьего перикарда на каркасе из никель-кобальтового сплава, верхний конец которого имеет один ряд открытых шестиугольных ячеек, а нижний конец – два ряда закрытых ячеек. Юбка из полиэтилентерефталата уменьшает параклапанную регургитацию (*A*); клапан монтируется непосредственно на баллон-систему доставки Navigator (*B*) и вводится в сосудистую систему через интродьюсер Python (*C*)
Примечание: *изображение взято из Sivaprakasam M.C., Reddy J.R.V., Gunasekaran S., Sivakumar K., Pavithran S., Rohitraj G.R., Jayranganath M., Francis E. Early multicenter experience of a new balloon expandable MyVal transcatheter heart valve in dysfunctional stenosed right ventricular outflow tract conduits. Ann Pediatr Cardiol. 2021;14(3):293-301. https://doi.org/10.4103/apc.apc_242_20*
Figure 3. MyVal transcatheter heart valve (*A*) is made of bovine pericardial leaflets on a nickel cobalt alloy frame, the upper end has a single row of open hexagonal cells and lower end has two rows of closed cells. The polyethylene terephthlate skirt retards calcium deposition and reduces paravalvular regurgitation. It is mounted directly on the balloon of the Navigator delivery system (*B*) and introduced in the vascular system through the Python sheath (*C*)
Note: *The images are taken from Sivaprakasam M.C., Reddy J.R.V., Gunasekaran S., Sivakumar K., Pavithran S., Rohitraj G.R., Jayranganath M., Francis E. Early multicenter experience of a new balloon expandable MyVal transcatheter heart valve in dysfunctional stenosed right ventricular outflow tract conduits. Ann Pediatr Cardiol. 2021;14(3):293-301. https://doi.org/10.4103/apc.apc_242_20*

Также по-прежнему актуальной остается проблема инфекционного эндокардита. Результаты крупных исследований по использованию баллон-расширяемых клапанов (клапаны Melody и SAPIEN) сопоставимы с таковыми по хирургически имплантированным клапанам [27, 28]. Крайне затруднительно сравнивать клапаны Melody и SAPIEN THV, так как зона посадки этих протезов зачастую разная. Клапан Melody чаще используется в кондуитах и биопротезных клапанах, а SAPIEN – при расширенных размерах ВОПЖ и ствола ЛА. Если пациенты перенесли инфекционный эндокардит без серьезного повреждения клапана, возможно повторное транскатетерное протезирование.

Клапан Myval (Meril Life Sciences)

Meril Myval™ – первый баллон-расширяемый клапан индийского производства (рис. 3). Это трехстворчатый клапан из перикарда крупного рогатого скота на каркасе из никель-кобальтового сплава, обеспечивающий высокую радиальную прочность и рентгеноконтрастность. Протез имеет гибридную конструкцию сотовых ячеек (открытые ячейки 53%, закрытые ячейки 47%). Открытые ячейки расположены на верхней половине, а закрытые ячейки нижней половины обладают высокой радиальной силой. Клапан имеет внутреннюю уплотняющую манжету из полиэтилентерефталата для более низкого профиля и устойчивости перфорации. Наружная юбка из полиэтилентерефталата сводит к минимуму параклапанную утечку. В настоящее время Meril Myval™ коммерчески доступен с следующих типоразмерах: 20, 21,5, 23, 24,5, 26, 27,5, 29, 30,5 и 32 мм. Высота клапана варьирует от 17 до 21 мм [41]. Система доставки баллона Navigator имеет набор проксимальных и дистальных стопоров, которые обеспечивают точную и плотную обжимку клапана. Это также предотвращает непреднамеренную дислокацию клапана во время процедуры. Python sheath представляет собой атравматичный разрывной интродьюсер диаметром 14 Fr, который обеспечивает беспрепятственное прохождение доставляющей системы с клапанном, монтированным на баллонный катетер [41].

Система клапана Myval спроектирована так, чтобы точное позиционирование могло быть достигнуто с минимальными усилиями. Более того, уникальная система доставки позволяет при необходимости извлекать нераскрывшийся клапан через интродьюсер Python, что облегчают его рутинное клиническое применение.

Клапан Myval аналогично вышеописанным устройствам может быть использован как при рас-

ширенных размерах выводного тракта ПЖ, так при дисфункции искусственного ствола ЛА и сужении нативного легочного ствола. В отличие от клапанов Melody и SAPIEN, которые доступны в ограниченных размерах, протез Myval представлен с более широким размерным рядом. Это особенно важно для пациентов, перенесших коррекцию ВПС с использованием трансаннулярной заплаты. Так, клапан Myval диаметром 32 мм представляет альтернативу для расширенных ЛА, размеры которых могут доходить до 34 мм [42]. Использование этого клапана также возможно при дисфункции хирургически имплантированных клапанов сердца по методике «клапан-в-клапан» без предварительного стентирования.

Устройство показало хорошие результаты в проспективном многоцентровом клиническом исследовании, в котором участвовали пациенты среднего и высокого риска с тяжелым симптоматическим стенозом аорты [36]. Крупные исследования по имплантации клапана Myval в позицию ЛА пока отсутствуют. В литературе представлено описание серии пациентов, которым клапан был успешно имплантирован в стенозированный кондуит после предварительного стентирования [43, 44] и в расширенный ВОПЖ и легочный ствол [45].

Ввиду отсутствия литературных данных и с учетом собственного опыта предварительное стентирование выводного тракта ПЖ с целью создания площадки для последующей имплантации баллон-расширяемого клапана необязательно, так как возможна прямая имплантация в нативную ЛА (рис. 4). При имплантации Myval без предварительного стентирования размер клапана должен превышать более чем на 25% диаметр ЛА в области «перетяжки» измерительного баллона, при достаточном расстоянии от фиброзного кольца до бифуркации ЛА. При других вариантах предварительная имплантация стента является гарантом последующего успешного эндоваскулярного протезирования клапана легочной артерии.

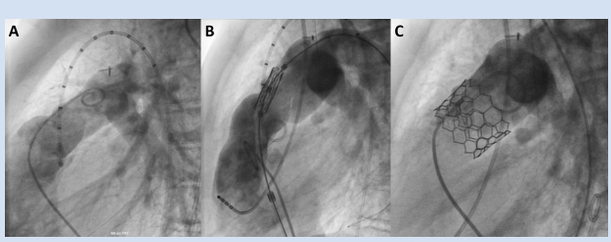


Рисунок 4. Имплантация клапана Myval в нативную легочную артерию без предварительного стентирования у 14-летнего больного после радикальной коррекции двойного отхождения сосудов от правого желудочка с использованием трансаннулярной заплаты: *A* – по данным ангиографии в латеральной проекции отмечается выраженная недостаточность клапана легочной артерии; *B* – позиционирование клапана; *C* – после имплантации клапана легочной регургитации нет

Figure 4. Implantation of the Myval valve into the native PA without prior stenting in a 14-year-old patient after transannular patch repair of double-outlet right ventricle: *A* – angiogram in the lateral projection showing insufficiency of the pulmonary valve; *B* – valve positioning; *C* – there is no pulmonary regurgitation after implantation of the valve

Заключение

Клапан Melody был предназначен для имплантации в позицию ЛА, в отличие от других баллон-расширяемых протезов, которые были разработаны для транскатетерного замещения кальцинированного аортального клапана. В то время как клапаны Melody и SAPIEN доступны в ограниченных размерах, у Myval размерный ряд достигает 32 мм. Клапаны SAPIEN и Myval нуждаются в специальных обжимных устройствах, в отличие от протеза Melody, который вручную монтируется на баллон. Венозный доступ для клапана Melody осуществляется через доставляющую систему 22 F, для клапана SAPIEN XT – через 18 F, для протезов SAPIEN 3 и Myval диаметр еще меньше. При имплантации клапана Myval используется разрывной венозный интродьюсер 14 F, размер которого можно увеличить до 18 F при имплантации клапанов диаметром 26 мм и более. Система доставки клапана Myval является более гибкой и мягкой, по сравнению с другими клапанами, в частности с системой доставки Commander. Это свойство системы дает важное преимущество для продвижения клапана по изогнутому выводному тракту ПЖ, в отличие от системы доставки клапана SAPIEN, которую бывает сложно провести в ЛА.

Транскатетерная имплантация клапана в нативную расширенную ЛА представляет собой технически более сложную процедуру и, в отличие от имплантации клапана в кондуит или обструктивный ВОПЖ, имеет ряд особенностей. Необходимо учитывать, что у больных после коррекции ВПС с применением трансаннулярной заплаты ЛА обладает высокой эластичностью, поэтому важно правильно подобрать нужный размер клапана или диаметр баллонного катетера для предварительного стентирования. При выполнении теста на окклюзию ЛА баллонным дилатационным катетером перетяжки на баллоне могут не отмечаться из-за высокой дилатационной силы, поэтому также необходимо измерить размеры ЛА с помощью латексного баллонного катетера (измерительный баллон для закрытия дефекта межпредсердной перегородки), чтобы получить очертания перетяжки и его расположение.

Предварительное стентирование имеет важное значение по нескольким причинам: 1) устранение сужения при обструктивном выводном тракте ПЖ; 2) имплантированный стент является хорошей визуальной площадкой для имплантации клапана, что облегчает процедуру; 3) предварительное стентирование позволяет укреплять участок, куда будет

имплантирован клапан, что уменьшит вероятность его поломки; 4) в нативных ЛА стент будет является тем жестким каркасом, который необходим для имплантации клапана. Еще одним значимым моментом является высокочастотная стимуляция желудочков сердца как во время предварительного стентирования, так и при имплантации клапана, особенно у больных с широким необструктивным ВОПЖ. Выполнение стимуляции желудочков сердца резко уменьшает амплитуду систолодиастолических колебаний, что позволяет правильно выбрать посадочную зону и уменьшить вероятность дислокации устройств. Правильный подбор пациентов и соблюдение всех особенностей выполнения процедуры имплантации клапанов сердца важно для профилактики различных осложнений и получения хороших результатов.

Эндоваскулярное протезирование клапана в позиции ЛА у детей и взрослых сопровождается хорошими гемодинамическими и клиническими результатами. Отдаленные результаты имплантации баллон-расширяемых клапанов у 2 476 пациентов были изучены в многоцентровом исследовании: так, выживаемость и свобода от повторного вмешательства сравнимы с таковыми при «открытом» протезировании, при этом частота инфекционного эндокардита составила 16,9% через 8 лет [28, 29].

Помимо описанных трех баллон-расширяемых клапанов за последнее десятилетие разработано несколько новых самораскрывающихся протезов: Harmony (Medtronic, США), Med-Zenith PT-valve (Beijing Med-Zenith, Китай), Pulsta (TaeWoong Medical Co, Южная Корея) и Venus P-valve (Venus MedTech, Китай). Эти клапаны успешно имплантируются, а краткосрочные и среднеотдаленные результаты доказывают эффективность в лечении пациентов, нуждающихся в замене клапана ЛА.

У лиц, перенесших коррекцию ВПС с помощью наложения трансаннулярной заплаты, выводной тракт ПЖ всегда расширен и имеет различную анатомическую форму, соответственно, для транскатетерного лечения необходимы клапанные системы с широким размерным рядом [17, 41]. С этой целью разрабатываются самораскрывающиеся клапаны больших размеров, расширяющие возможности оказания хирургического лечения с помощью эндоваскулярной транскатетерной методики [47–49]. В отдаленном периоде важным является профилактика эндокардита имплантированного биоклапана.

Эндоваскулярная транскатетерная имплантация стала альтернативой хирургическому протезированию клапана ЛА. Тщательная анатомическая и гемодинамическая оценка обязательна при выборе подходящих кандидатов для этой процедуры. Совершенствование технологии транскатетерного протезирования позволяет расширить показания для пациентов с большими размерами ВОПЖ и легочного ствола.

Конфликт интересов

М.Г. Пурсанов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Пурсанов Манолис Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор врач – рентгенэндоваскулярный хирург отделения экстренной кардиохирургии и интервенционной кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1421-1795

Author Information Form

Pursanov Manolis G., PhD, Professor, Endovascular Surgeon at the Department of Emergency Cardiac Surgery and Interventional Cardiology, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Morozovskaya Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1421-1795

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shimazaki Y., Blackstone E.H., Kirklin J.W. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications. Thorac Cardiovasc Surg 1984; 32: 257-259 doi: 10.1055/s-2007-1023399.

2. Подзолков В.П., Самсонов В.Б., Чиаурели М.Р., Кокшенёв И.В., Сабиров Б.Н., Данилов Т.Ю., Ковалёв Д.В., Саидов М.А. Врожденные пороки клапанов сердца: современные подходы к диагностике и хирургическому лечению. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2017;18(3): 271-277. doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-271-277

3. Warnes C.A. The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.048.

4. Подзолков В.П., Юрлов И.А., Данилов Т.Ю., Гаджиев А.А., Хассан А., Ковалев Д.В., Пурсанов М.Г., Донцова В.И., Астраханцева Т.О., Черногривов И.Е. Протезирование клапана легочной артерии в отдаленные сроки после радикальной коррекции врожденных пороков сердца с обструкцией легочного кровотока. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008;4: 4-11.

5. Powell A.J., Lock J.E, Keane J.F., Perry S.B. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation. Intermediateterm results. Circulation 1995; 92: 3282-3288. doi: 10.1161/01.CIR.92.11.3282.

6. Oosterhof T., Meijboom F.J., Vliegen H.W., Hazekamp M.G., Zwinderman A.H., Bouma B.J., van Dijk A.P., Mulder B.J. Long-term followup of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. Eur Heart J 2006; 27: 1478-1484. doi: 10.1093/eurheartj/ehl033.

7. Corno A.F. Valved Conduits Right Ventricle to Pulmonary Artery for Complex Congenital Heart Defects. In: Cagini L. edited. Current Concepts in General Thoracic Surgery. InTech, 2012. doi: 10.5772/51081. Available from: URL: http:///cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41324.pdf. (accessed 23.06.2024)

8. Алекян Б. Г., Подзолков В.П., Пурсанов М.Г., Юрлов И.А., Сандодзе Т.С., Данилов Т.Ю., Ковалев Д.В., Донцова В.И., Шинкарева Т.В. Эндоваскулярная имплантация клапана легочной артерии у пациента с транспозицией магистральных сосудов после

многоэтапной хирургической коррекции. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2010;3:58-62.

9. Пурсанов М.Г., Абрамян М.А., Курако М.М., Пардаев Д.Б., Дишеков М.Р., Шамрин Ю.Н., Бедин А.В., Ефремов С.О . Транскатетерное замещение клапанов сердца у детей, первый клинический опыт. Эндоваскулярная хирургия. 2020; 7 (2): 149–60. doi: 10.24183/2409-4080-2020-7-2-149-160

10. Bonhoeffer P., Boudjemline Y., Saliba Z., Merckx J., Aggoun Y., Bonnet D., Acar P., Le Bidois J., Sidi D., Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet 2000; 356: 1403-1405

11. Martin M.H., Meadows J., McElhinney D.B., Goldstein B.H., Bergersen L., Qureshi A.M., Shahanavaz S., Aboulhosn J., Berman D., Peng L., Gillespie M., Armstrong A., Weng C., Minich L.L., Gray R.G. Safety and Feasibility of Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the Native Right Ventricular Outflow Tract: A Multicenter Pediatric Heart Network Scholar Study. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(16):1642-1650. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.051.

12. Nordmeyer J., Ewert P., Gewillig M., AlJufan M., Carminati M., Kretschmar O., Uebing A., Dähnert I., Röhle R., Schneider H., Witsenburg M., Benson L., Gitter R., Bökenkamp R., Mahadevan V., Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. Eur Heart J. 2019;40(27):2255-2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201.

13. Cheatham S.L., Holzer R.J., Chisolm J.L., Cheatham J.P. The Medtronic Melody transcatheter pulmonary valve implanted at 24-mm diameter – it works. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;82(5):816–823. doi:10.1002/ccd.24821

14. Malone L., Fonseca B., Fagan T., Gralla J., Wilson N., Vargas D., DiMaria M., Truong U., Browne L.P. Preprocedural Risk Assessment Prior to PPVI with CMR and Cardiac CT. Pediatr Cardiol. 2017;38(4):746-753. doi: 10.1007/s00246-017-1574-0.

15. Romans R.A., Lu J.C., Balasubramanian S., Whiteside W., Yu S., Aldoss O.T., Armstrong A.K., Boe B.A., Balzer D.T., Christensen J.T. et al. Cardiac Magnetic Resonance to Predict Coronary Artery Compression in Transcatheter Pulmonary Valve Implantation Into Conduits. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(9):979-988. doi: 10.1016/j.jcin.2022.02.047.

16. Morray B.H., McElhinney D.B., Cheatham J.P., Zahn E.M., Berman D.P., Sullivan P.M., Lock J.E., Jones T.K. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience Circ Cardiovasc Interv, 2013;6(5):535-42. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000202

17. Patel N.D., Levi D.S., Cheatham J.P., Qureshi S.A., Shahanavaz S., Zahn E.M. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement: A Review of Current Valve Technologies. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(6):100452. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100452.

18. Guyon P.W.Jr., Mohammad Nijres B., Justino H., Davtyan A., Mosher B., Courelli A., Ratnayaka K., Moore J.W., El-Said H.G. Expanded Use of the One-Step Technique for Simultaneous Landing Zone Stenting and Placement of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve. J Invasive Cardiol. 2021;33(12):E954-E959. doi: 10.25270/jic/20.00739.

19. Boudjemline Y. A new one-step procedure for pulmonary valve implantation of the melody valve: simultaneous prestenting and valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(1):64–70. doi: 10.1002/ccd.27332.

20. Jones T.K., McElhinney D.B., Vincent J.A., Hellenbrand W.E., Cheatham J.P., Berman D.P., Zahn E.M., Khan D.M., Rhodes J.F.Jr., Weng S., Bergersen L.J. Long-term outcomes after melody transcatheter pulmonary valve replacement in the US investigational device exemption trial. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(1), e010852. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010852.

21. Cardoso R., Ansari M., Garcia D., Sandhu S., Brinster D., Piazza N. Prestenting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):534–539. doi:10.1002/ccd.26235

22. Georgiev S., Ewert P., Eicken A., Hager A., Hörer J., Cleuziou J., Meierhofer C., Tanase D. Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(7):e008963. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008963. PMID: 32600110.

23. Abdelghani M., Nassif M., Blom N.A., Mourik M.S.V., Straver B., Koolbergen D.R., Kluin J., Tijssen J.G., Mulder B.J.M., Bouma B.J., de Winter R.J. Infective endocarditis after melody valve implantation in the pulmonary position: a systematic review. J Am Heart Assoc. 2018; 7(13):e008163. doi: 10.1161/JAHA.117.008163

24. Van Dijck I., Budts W., Cools B., Eyskens B., Boshoff D.E., Heying R., Frerich S., Vanagt W.Y., Troost E., Gewillig M. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. Heart. 2015;101(10):788-93. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306761.

25. Nordmeyer J., Ewert P., Gewillig M., AlJufan M., Carminati M., Kretschmar O., Uebing A., Dähnert I., Röhle R., Schneider H., Witsenburg M., Benson L., Gitter R., Bökenkamp R., Mahadevan V., Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. Eur Heart J. 2019;40(27):2255-2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201.

26. Sadeghi S., Wadia S., Lluri G., Tarabay J., Fernando A., Salem M., Sinha S., Levi D.S., Aboulhosn J. Risk factors for infective endocarditis following transcatheter pulmonary valve replacement in patients with congenital heart disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94(4):625-635. doi: 10.1002/ccd.28474.

27. Georgiev S., Ewert P., Tanase D., Hess J., Hager A., Cleuziou J., Meierhofer C., Eicken A. A Low Residual Pressure Gradient Yields Excellent Long-Term Outcome After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.037.

28. McElhinney D.B., Zhang Y., Levi D.S., Georgiev S., Biernacka E.K., Goldstein B.H., Shahanavaz S., Qureshi A.M., Cabalka A.K., Bauser-Heaton H., et al. Reintervention and Survival After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):18-32. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.031.

29. McElhinney D.B., Zhang Y., Aboulhosn J.A., Morray B.H., Biernacka E.K., Qureshi A.M., Torres A.J., Shahanavaz S., Goldstein B.H., Cabalka A.K., et al. Multicenter Study of Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):575-589. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.044.

30. Davtyan A., Guyon P.W., El-Sabrout H.R., Ponder R., Ramchandar N., Weber R., Zayed W., Ratnayaka K., Nigro J.J., Moore J.W., et al. Selective Valve Removal for Melody Valve Endocarditis: Practice Variations in a Multicenter Experience. Pediatr Cardiol. 2022;43(4):894-902. doi: 10.1007/s00246-021-02801-z.

31. Garay F., Webb J., Hijazi Z.M. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;67(5):659–662. doi:10.1002/ccd.20753.

32. Geva T., Gauvreau K., Powell A.J., Cecchin F., Rhodes J., Geva J., del Nido P. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. Circulation. 2010;122(11 Suppl):S201-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951178.

33. Sinha S., Aboulhosn J., Asnes J., Bocks M., Zahn E., Goldstein B.H., Zampi J., Hellenbrand W., Salem M., Levi D. Initial results from the off-label use of the SAPIEN S3 valve for percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement: A multi-institutional experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(3):455-463. doi: 10.1002/ccd.27973.

34. Morgan G.J., Sadeghi S., Salem M.M., Wilson N., Kay J., Rothman A., Galindo A., Martin M.H., Gray R., Ross M., Aboulhosn J.A., Levi D.S. SAPIEN valve for percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement without "pre-stenting": A multi-institutional experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(2):324-329. doi: 10.1002/ccd.27932.

35. Hussan S. Suradi, Ziyad M. Hijazi. Эндоваскулярная имплантация клапана Sapien в позицию легочной артерии. В книге: Рентгенэндоваскулярная хирургия: национальное руководство под ред. Б.Г.Алекяна. Москва: изд-во Литтерра, 2017. С. 88-97.

36. Shahanavaz S., Zahn E.M., Levi D.S., Aboulhousn J.A., Hascoet S., Qureshi A.M., Porras D., Morgan G.J., Bauser Heaton H., et al. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Sapien Prosthesis. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2847-2858. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.041. PMID: 33303074.

37. Stapleton G.E., Gowda S.T., Bansal M., Khan A., Qureshi A.M., Justino H. Sapien S3 valve deployment in the pulmonary position using the gore DrySeal sheath to protect the tricuspid valve. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(6):1287–1293. doi:10.1002/ccd.29120

38. Kenny D., Rhodes J.F., Fleming G.A., Kar S., Zahn E.M., Vincent J., Shirali G.S., Gorelick J., Fogel M.A., Fahey J.T., Kim D.W., Babaliaros V.C., Armstrong A.K., Hijazi Z.M. 3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(19):1920-1929. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.001.

39. Riahi M., Blanke P., Webb J., Carere R.G. Early leaflet thrombosis complicating transcatheter implantation of a Sapien 3 valve in a native right ventricular outflow tract. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(5):925–929. doi:10.1002/ ccd.27183

40. Shibbani K., Garg R., Zahn E.M., Mclennan D. Aspirin use and transcatheter pulmonary valve replacement, the need for

consistency. Pediatr Cardiol. 2021;42(7):1640–1646. doi:10.1007/s00246-021-02652-8

41. Meril Life Sciences Pvt. Ltd. Myval. Available at: https://www.merillife.com/medical-devices/vascular-intervention/heart-valves/TAVR/myval (accessed 04.06.2024)

42. Rodríguez Ogando A., Ballesteros F., Martínez J.L.Z. Pulmonary percutaneous valve implantation in large native right ventricular outflow tract with 32 mm Myval transcatheter heart valve. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(1):E38-E42. doi: 10.1002/ccd.29985.

43. Sivaprakasam M.C., Arvind A., Sridhar A., Gunasekaran S. First transcatheter pulmonary valve implantation – An Indian made valve. IHJ Cardiovasc Case Rep CVCR.2020;4:13–16. doi:10.1016/j.ihjccr.2020.05.005

44. Sivaprakasam M.C., Reddy J.R.V., Gunasekaran S., Sivakumar K., Pavithran S., Rohitraj G.R., Jayranganath M., Francis E. Early multicenter experience of a new balloon expandable MyVal transcatheter heart valve in dysfunctional stenosed right ventricular outflow tract conduits. Ann Pediatr Cardiol. 2021;14(3):293-301. doi: 10.4103/apc.apc_242_20.

45. Houeijeh A., Sudre A., Juthier F., Godart F. Pulmonary valve replacement in a large and tortuous right ventricle outflow tract with a 32 mm Myval valve under local anaesthesia: challenges and technical considerations: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2023;7(8):ytad322. doi: 10.1093/ehjcr/ytad322.

46. Schievano S., Coats L., Migliavacca F., Norman W., Frigiola A., Deanfield J., Bonhoeffer P., Taylor A.M. Variations in right ventricular outflow tract morphology following repair of congenital heart disease: Implications for percutaneous pulmonary valve implantation. J Cardiovasc Magn Reson.2007;9(4):687–95. doi: 10.1080/10976640601187596.

47. Kim G.B., Song M.K., Bae E.J., Park E.A., Lee W., Lim H.G., Kim Y.J. Successful feasibility human trial of a new self-expandable percutaneous pulmonary valve (Pulsta Valve) implantation using knitted nitinol wire backbone and trileaflet α-gal-free porcine pericardial valve in the native right ventricular outflow tract. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(6):e006494. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006494.

48. Garay F., Pan X., Zhang Y.J., Wang C., Springmuller D. Early experience with the Venus p valve for percutaneous pulmonary valve implantation in native outflow tract. Neth Heart J. 2017;25:76–81. doi: 10.1007/s12471-016-0932-5.

49. Promphan W., Prachasilchai P., Siripornpitak S., Qureshi S.A., Layangool T. Percutaneous pulmonary valve implantation with the Venus P-valve: Clinical experience and early results. Cardiol Young. 2016;26(4):698-710. doi: 10.1017/S1047951115001067.

REFERENCES

1. Shimazaki Y., Blackstone E.H., Kirklin J.W. The natural history of isolated congenital pulmonary valve incompetence: surgical implications. Thorac Cardiovasc Surg 1984; 32: 257-259 doi: 10.1055/s-2007-1023399.

2. Podzolkov V.P., Samsonov V.B., Chiaureli M.R., Kokshenev I.V., Sabirov B.N., Danilov T.Yu., Kovalev D.V., Saidov M.A. Congenital heart valve diseases: modern approaches to diagnosis and surgical treatment. Byulleten' Nauchnogo Tsentra Serdechno-Sosudistoy Khirurgii imeni A.N. Bakuleva RAMN (The Bulletin of Bakoulev Center. Cardiovascular Diseases, Russian journal). 2017; 18 (3): 271–277. doi: 10.24022/1810-0694-2017-18-3-271-277 (In Russian)

3. Warnes C.A. The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.048.

4. Podzolkov V.P., Yurlov I.A., Danilov T.Yu., Gadzhiyev A.A., Hasan A., Kovalev D.V., Pursanov M.G., Dontsova V.I., Astrakhantseva T.O., Chernogriuov I.Ye. Pulmonary arterial valve replacement in the late periods after radical correction of congenital heart disease with pulmonary blood flow obstruction. Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2008;4: 4-11. (In Russian)

5. Powell A.J., Lock J.E, Keane J.F., Perry S.B. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation. Intermediateterm results. Circulation 1995; 92: 3282-3288. doi: 10.1161/01.CIR.92.11.3282.

6. Oosterhof T., Meijboom F.J., Vliegen H.W., Hazekamp M.G., Zwinderman A.H., Bouma B.J., van Dijk A.P., Mulder B.J. Long-term followup of homograft function after pulmonary valve replacement in patients with tetralogy of Fallot. Eur Heart J 2006; 27: 1478-1484. doi: 10.1093/eurheartj/ehl033.

7. Corno A.F. Valved Conduits Right Ventricle to Pulmonary Artery for Complex Congenital Heart Defects. In: Cagini L. edited. Current Concepts in General Thoracic Surgery. InTech, 2012. doi: 10.5772/51081. Available from: URL: http:///cdn.intechopen.com/pdfs-wm/41324.pdf. (accessed 23.06.2024)

8. Alekjan B. G., Podzolkov V.P., Pursanov M.G., Jurlov I.A., Sandodze T.S., Danilov T.Ju., Kovalev D.V., Doncova V.I., Shinkareva T.V. Jendovaskuljarnaja implantacija klapana legochnoj arterii u pacienta s transpoziciej magistral'nyh sosudov posle mnogojetapnoj hirurgicheskoj korrekcii. Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2010;3:58-62. (In Russian)

9. Pursanov M.G., Abramyan M.A., Kurako M.M., Pardaev D.B., Dishekov M.R., Shamrin Yu.N., Bedin A.V., Efremov S.O. Transcatheter replacement of heart valves in children: the first clinical experience. Russian Journal of Endovascular Surgery. 2020; 7 (2): 149–60. doi: 10.24183/2409-4080-2020-7-2-149-160 (In Russian)

10. Bonhoeffer P., Boudjemline Y., Saliba Z., Merckx J., Aggoun Y., Bonnet D., Acar P., Le Bidois J., Sidi D., Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. Lancet 2000; 356: 1403-1405

11. Martin M.H., Meadows J., McElhinney D.B., Goldstein B.H., Bergersen L., Qureshi A.M., Shahanavaz S., Aboulhosn J., Berman D., Peng L., Gillespie M., Armstrong A., Weng C., Minich L.L., Gray R.G. Safety and Feasibility of Melody Transcatheter Pulmonary Valve Replacement in the Native Right Ventricular Outflow Tract: A Multicenter Pediatric Heart Network Scholar Study. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(16):1642-1650. doi: 10.1016/j.jcin.2018.05.051.

12. Nordmeyer J., Ewert P., Gewillig M., AlJufan M., Carminati M., Kretschmar O., Uebing A., Dähnert I., Röhle R., Schneider H., Witsenburg M., Benson L., Gitter R., Bökenkamp R., Mahadevan V., Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. Eur Heart J. 2019;40(27):2255-2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201.

13. Cheatham S.L., Holzer R.J., Chisolm J.L., Cheatham J.P. The Medtronic Melody transcatheter pulmonary valve implanted at 24-mm diameter – it works. Catheter Cardiovasc Interv. 2013;82(5):816–823. doi:10.1002/ccd.24821

14. Malone L., Fonseca B., Fagan T., Gralla J., Wilson N., Vargas D., DiMaria M., Truong U., Browne L.P. Preprocedural Risk Assessment Prior to PPVI with CMR and Cardiac CT. Pediatr Cardiol. 2017;38(4):746-753. doi: 10.1007/s00246-017-1574-0.

15. Romans R.A., Lu J.C., Balasubramanian S., Whiteside W., Yu S., Aldoss O.T., Armstrong A.K., Boe B.A., Balzer D.T., Christensen J.T. et al. Cardiac Magnetic Resonance to Predict Coronary Artery Compression in Transcatheter Pulmonary Valve Implantation Into Conduits. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(9):979-988. doi: 10.1016/j.jcin.2022.02.047.

16. Morray B.H., McElhinney D.B., Cheatham J.P., Zahn E.M., Berman D.P., Sullivan P.M., Lock J.E., Jones T.K. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience Circ Cardiovasc Interv, 2013;6(5):535-42. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000202

17. Patel N.D., Levi D.S., Cheatham J.P., Qureshi S.A., Shahanavaz S., Zahn E.M. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement: A Review of Current Valve Technologies. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2022;1(6):100452. doi: 10.1016/j.jscai.2022.100452.

18. Guyon P.W.Jr., Mohammad Nijres B., Justino H., Davtyan A., Mosher B., Courelli A., Ratnayaka K., Moore J.W., El-Said H.G. Expanded Use of the One-Step Technique for Simultaneous Landing Zone Stenting and Placement of the Melody Transcatheter Pulmonary Valve. J Invasive Cardiol. 2021;33(12):E954-E959. doi: 10.25270/jic/20.00739.

19. Boudjemline Y. A new one-step procedure for pulmonary valve implantation of the melody valve: simultaneous prestenting and valve implantation. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;91(1):64–70. doi: 10.1002/ccd.27332.

20. Jones T.K., McElhinney D.B., Vincent J.A., Hellenbrand W.E., Cheatham J.P., Berman D.P., Zahn E.M., Khan D.M., Rhodes J.F.Jr., Weng S., Bergersen L.J. Long-term outcomes after melody transcatheter pulmonary valve replacement in the US investigational device exemption trial. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(1), e010852. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010852.

21. Cardoso R., Ansari M., Garcia D., Sandhu S., Brinster D., Piazza N. Prestenting for prevention of melody valve stent fractures: a systematic review and meta-analysis. Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(3):534–539. doi:10.1002/ccd.26235

22. Georgiev S., Ewert P., Eicken A., Hager A., Hörer J., Cleuziou

J., Meierhofer C., Tanase D. Munich Comparative Study: Prospective Long-Term Outcome of the Transcatheter Melody Valve Versus Surgical Pulmonary Bioprosthesis With Up to 12 Years of Follow-Up. Circ Cardiovasc Interv. 2020;13(7):e008963. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008963. PMID: 32600110.

23. Abdelghani M., Nassif M., Blom N.A., Mourik M.S.V., Straver B., Koolbergen D.R., Kluin J., Tijssen J.G., Mulder B.J.M., Bouma B.J., de Winter R.J. Infective endocarditis after melody valve implantation in the pulmonary position: a systematic review. J Am Heart Assoc. 2018; 7(13):e008163. doi: 10.1161/JAHA.117.008163

24. Van Dijck I., Budts W., Cools B., Eyskens B., Boshoff D.E., Heying R., Frerich S., Vanagt W.Y., Troost E., Gewillig M. Infective endocarditis of a transcatheter pulmonary valve in comparison with surgical implants. Heart. 2015;101(10):788-93. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306761.

25. Nordmeyer J., Ewert P., Gewillig M., AlJufan M., Carminati M., Kretschmar O., Uebing A., Dähnert I., Röhle R., Schneider H., Witsenburg M., Benson L., Gitter R., Bökenkamp R., Mahadevan V., Berger F. Acute and midterm outcomes of the post-approval MELODY Registry: a multicentre registry of transcatheter pulmonary valve implantation. Eur Heart J. 2019;40(27):2255-2264. doi: 10.1093/eurheartj/ehz201.

26. Sadeghi S., Wadia S., Lluri G., Tarabay J., Fernando A., Salem M., Sinha S., Levi D.S., Aboulhosn J. Risk factors for infective endocarditis following transcatheter pulmonary valve replacement in patients with congenital heart disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94(4):625-635. doi: 10.1002/ccd.28474.

27. Georgiev S., Ewert P., Tanase D., Hess J., Hager A., Cleuziou J., Meierhofer C., Eicken A. A Low Residual Pressure Gradient Yields Excellent Long-Term Outcome After Percutaneous Pulmonary Valve Implantation. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(16):1594-1603. doi: 10.1016/j.jcin.2019.03.037.

28. McElhinney D.B., Zhang Y., Levi D.S., Georgiev S., Biernacka E.K., Goldstein B.H., Shahanavaz S., Qureshi A.M., Cabalka A.K., Bauser-Heaton H., et al. Reintervention and Survival After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):18-32. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.031.

29. McElhinney D.B., Zhang Y., Aboulhosn J.A., Morray B.H., Biernacka E.K., Qureshi A.M., Torres A.J., Shahanavaz S., Goldstein B.H., Cabalka A.K., et al. Multicenter Study of Endocarditis After Transcatheter Pulmonary Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):575-589. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.044.

30. Davtyan A., Guyon P.W., El-Sabrout H.R., Ponder R., Ramchandar N., Weber R., Zayed W., Ratnayaka K., Nigro J.J., Moore J.W., et al. Selective Valve Removal for Melody Valve Endocarditis: Practice Variations in a Multicenter Experience. Pediatr Cardiol. 2022;43(4):894-902. doi: 10.1007/s00246-021-02801-z.

31. Garay F., Webb J., Hijazi Z.M. Percutaneous replacement of pulmonary valve using the Edwards-Cribier percutaneous heart valve: first report in a human patient. Catheter Cardiovasc Interv. 2006;67(5):659–662. doi:10.1002/ccd.20753.

32. Geva T., Gauvreau K., Powell A.J., Cecchin F., Rhodes J., Geva J., del Nido P. Randomized trial of pulmonary valve replacement with and without right ventricular remodeling surgery. Circulation. 2010;122(11 Suppl):S201-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951178.

33. Sinha S., Aboulhosn J., Asnes J., Bocks M., Zahn E., Goldstein B.H., Zampi J., Hellenbrand W., Salem M., Levi D. Initial results from the off-label use of the SAPIEN S3 valve for percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement: A multi-institutional experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(3):455-463. doi: 10.1002/ccd.27973.

34. Morgan G.J., Sadeghi S., Salem M.M., Wilson N., Kay J., Rothman A., Galindo A., Martin M.H., Gray R., Ross M., Aboulhosn J.A., Levi D.S. SAPIEN valve for percutaneous transcatheter pulmonary valve replacement without "pre-stenting": A multi-institutional experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;93(2):324-329. doi: 10.1002/ccd.27932.

35. Hussan S. Suradi, Ziyad M. Hijazi. Jendovaskuljarnaja implantacija klapana Sapien v poziciju legochnoj arterii. V knige: Rengenjendovaskuljarnaja hirurgija:nacional'noe rukovodstvo pod red. B.G.Alekjana. Moscpw: izd-vo Litterra, 2017. S. 88-97. (In Russian)

36. Shahanavaz S., Zahn E.M., Levi D.S., Aboulhousn J.A., Hascoet S., Qureshi A.M., Porras D., Morgan G.J., Bauser Heaton H., et al. Transcatheter Pulmonary Valve Replacement With the Sapien Prosthesis. J Am Coll Cardiol. 2020;76(24):2847-2858. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.041. PMID: 33303074.

37. Stapleton G.E., Gowda S.T., Bansal M., Khan A., Qureshi A.M., Justino H. Sapien S3 valve deployment in the pulmonary position using the gore DrySeal sheath to protect the tricuspid valve. Catheter Cardiovasc Interv. 2020;96(6):1287–1293. doi:10.1002/ccd.29120

38. Kenny D., Rhodes J.F., Fleming G.A., Kar S., Zahn E.M., Vincent .J., Shirali G.S., Gorelick J., Fogel M.A., Fahey J.T., Kim D.W., Babaliaros V.C., Armstrong A.K., Hijazi Z.M. 3-Year Outcomes of the Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Conduit Failure in the Pulmonary Position From the COMPASSION Multicenter Clinical Trial. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(19):1920-1929. doi: 10.1016/j.jcin.2018.06.001.

39. Riahi M., Blanke P., Webb J., Carere R.G. Early leaflet thrombosis complicating transcatheter implantation of a Sapien 3 valve in a native right ventricular outflow tract. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(5):925–929. doi:10.1002/ ccd.27183

40. Shibbani K., Garg R., Zahn E.M., Mclennan D. Aspirin use and transcatheter pulmonary valve replacement, the need for consistency. Pediatr Cardiol. 2021;42(7):1640–1646. doi:10.1007/s00246-021-02652-8

41. Meril Life Sciences Pvt. Ltd. Myval. Available at: https://www.merillife.com/medical-devices/vascular-intervention/heart-valves/TAVR/myval (accessed 04.06.2024)

42. Rodríguez Ogando A., Ballesteros F., Martínez J.L.Z. Pulmonary percutaneous valve implantation in large native right ventricular outflow tract with 32 mm Myval transcatheter heart valve. Catheter Cardiovasc Interv. 2022;99(1):E38-E42. doi: 10.1002/ccd.29985.

43. Sivaprakasam M.C., Arvind A., Sridhar A., Gunasekaran S. First transcatheter pulmonary valve implantation – An Indian made valve. IHJ Cardiovasc Case Rep CVCR.2020;4:13–16. doi:10.1016/j.ihjccr.2020.05.005

44. Sivaprakasam M.C., Reddy J.R.V., Gunasekaran S., Sivakumar K., Pavithran S., Rohitraj G.R., Jayranganath M., Francis E. Early multicenter experience of a new balloon expandable MyVal transcatheter heart valve in dysfunctional stenosed right ventricular outflow tract conduits. Ann Pediatr Cardiol. 2021;14(3):293-301. doi: 10.4103/apc.apc_242_20.

45. Houeijeh A., Sudre A., Juthier F., Godart F. Pulmonary valve replacement in a large and tortuous right ventricle outflow tract with a 32 mm Myval valve under local anaesthesia: challenges and technical considerations: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2023;7(8):ytad322. doi: 10.1093/ehjcr/ytad322.

46. Schievano S., Coats L., Migliavacca F., Norman W., Frigiola A., Deanfield J., Bonhoeffer P., Taylor A.M. Variations in right ventricular outflow tract morphology following repair of congenital heart disease: Implications for percutaneous pulmonary valve implantation. J Cardiovasc Magn Reson.2007;9(4):687–95. doi: 10.1080/10976640601187596.

47. Kim G.B., Song M.K., Bae E.J., Park E.A., Lee W., Lim H.G., Kim Y.J. Successful feasibility human trial of a new self-expandable percutaneous pulmonary valve (Pulsta Valve) implantation using knitted nitinol wire backbone and trileaflet α-gal-free porcine pericardial valve in the native right ventricular outflow tract. Circ Cardiovasc Interv. 2018;11(6):e006494. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.006494.

48. Garay F., Pan X., Zhang Y.J., Wang C., Springmuller D. Early experience with the Venus p valve for percutaneous pulmonary valve implantation in native outflow tract. Neth Heart J. 2017;25:76–81. doi: 10.1007/s12471-016-0932-5.

49. Promphan W., Prachasilchai P., Siripornpitak S., Qureshi S.A., Layangool T. Percutaneous pulmonary valve implantation with the Venus P-valve: Clinical experience and early results. Cardiol Young. 2016;26(4):698-710. doi: 10.1017/S1047951115001067.

Для цитирования: *Пурсанов М.Г. Эндоваскулярное транскатетерное замещение клапана легочной артерии с помощью баллон-расширяемых устройств (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 197-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-197-207*

To cite: *Pursanov M.G. Endovascular transcatheter pulmonary valve replacement using balloon-expandable devices: a literature review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 197-207. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-197-207*

УДК 616.12-008.313.2
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-208-216

РОЛЬ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ЭФФЕКТИВНОСТИ АБЛАЦИИ И РАЗВИТИИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.Г. Филиппенко, В.В. Белобородов, Д.А. Елесин, И.Г. Стенин, Н.В. Широкова, В.В. Баранова, В.В. Шабанов

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

Основные положения

• Резекция ушка левого предсердия является безопасным и эффективным методом его выключения из кровотока, снижает количество ишемических событий головного мозга, увеличивает эффективность лечения фибрилляции предсердий.

Резюме

Ушко левого предсердия в некоторых случаях, согласно ряду исследований, может быть источником фибрилляции предсердий. Более того, при тахиаритмиях предсердий ушко служит основным источником тромбозов, обусловливающих ишемические события головного мозга. В попытках решить эти две проблемы были разработаны устройства для исключения ушка левого предсердия из кровотока и предприняты попытки абляции аритмогенных зон данного образования. Целью представленного обзора является анализ современных данных литературы по указанной проблематике и собственного опыта резекции ушка левого предсердия при торакоскопической абляции легочных вен у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий • Торакоскопическая абляция • Ушко левого предсердия • Окклюдер ушка левого предсердия

Поступила в редакцию: *01.09.2024;* ***поступила после доработки:*** *27.10.2024;* ***принята к печати:*** *06.11.2024*

THE ROLE OF THE LEFT ATRIAL APPENDAGE IN THE PATHOGENESIS OF ATRIAL FIBRILLATION, THE EFFECTIVENESS OF ABLATION AND THE DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

A.G. Filippenko, V.V. Beloborodov, D.A. Elesin, I.G. Stenin, N.V. Shirokova, V.V. Baranova, V.V. Shabanov

Federal State Budgetary Institution "E. Meshalkin National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

• Left atrial appendage resection is a safe and effective method of excluding the appendage from the systemic circulation, it reduces the number of cerebral ischemic events and increases the effectiveness of atrial fibrillation treatment.

Abstract

According to a number of studies, left atrial appendage can be the source of atrial fibrillation. Moreover, in atrial tachyarrhythmias, the appendage is the main source of thrombosis that causes cerebral ischemic events. In an attempt to solve these two issues, specialists developed various devices to exclude the left atrial appendage from the systemic circulation and attempted to ablate the arrhythmogenic area. The aim of this review is to analyze current literature data on the abovementioned issues and our own experience of left atrial appendage resection during thoracoscopic pulmonary vein ablation in patients with persistent atrial fibrillation.

Для корреспонденции: *Алексей Германович Филиппенко, addifist@gmail.com; адрес: ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055*
Corresponding author: *Alexey G. Filippenko, addifist@gmail.com; address: 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055*

Keywords Atrial fibrillation • Thoracoscopic ablation • Left atrial appendage • Left atrial appendage occluder

Received: *01.09.2024;* ***received in revised form:*** *27.10.2024;* ***accepted:*** *06.11.2024*

Список сокращений

ЛВ – легочные вены
ЛП – левое предсердие
УЛП – ушко левого предсердия
ФП – фибрилляция предсердий

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает лидирующее место среди всех аритмий и является важной социально-экономической проблемой. Распространенность этого заболевания растет с каждым годом в связи с увеличением продолжительности жизни и совершенствованием методов диагностики [1]. До настоящего времени не представлено исчерпывающей гипотезы возникновения ФП.

Наличие ФП увеличивает риск возникновения ишемических событий головного мозга в пять раз [2]. По этой причине пациенты вынуждены длительное время принимать антикоагулянты, что особенно сложно в группе лиц с высоким риском кровотечения. Следует отметить, что 90% всех тромбомасс образуются в ушке левого предсердия (УЛП). В связи с этим разработано множество методов исключения УЛП из кровотока: полная резекция при хирургическом вмешательстве на сердце и малоинвазивные методы закрытия УЛП при помощи окклюдеров. К сожалению, все они имеют ряд ограничений и недостатков.

Изоляция легочных вен является «золотым стандартом» лечения ФП – исходя из гипотезы о том, что триггеры возникновения ФП находятся в муфтах легочных вен. При этом возможность выполнять абляцию как эндокардиально (катетерную, баллонную), так и торакоскопически (эпикардиально). Эффективность первичной абляции, по разным данным, составляет 50–85% в зависимости от формы ФП [3, 4]. Также изоляция легочных вен (ЛВ) снижает прогрессирование ФП в отдаленном периоде [5]. Роль изоляции УЛП в увеличении эффективности интервенционного лечения ФП остается противоречивой. Целью данного обзора явилась оценка удаления или изоляции УЛП для профилактики тромбоэмболических осложнений и увеличения эффективности лечения ФП.

Роль ушка левого предсердия в возникновении и эффективности лечения ФП

УЛП представляет собой остаток эмбриогенеза левого предсердия (ЛП), который развивается в течение третьей недели гестации. Оно расположено между левой верхней легочной веной и левым желудочком [6]. От левой верхней легочной вены УЛП отделено небольшим участком инвагинированной ткани (левый пограничный гребень) [7]. По строению представляет собой переплетение разнонаправленных кардиомиоцитов. Вокруг шейки УЛП имеется разветвление пучка Бахмана. Данный придаток может являться источником аритмии, механизм возникновения которой до конца не изучен [8].

В нескольких исследованиях продемонстрировано, что не менее 12–20% триггерной активности выявляют вне ЛВ [8, 9]. Такие внелегочные очаги электрической активности могут способствовать возникновению и поддержанию ФП, где источником аритмии может являться УЛП, что указывает на аритмогенность этого образования [10, 11]. В ряде случаев УЛП может быть источником фокусной тахикардии или триггером ФП, что подтверждается электрофизиологическим исследованием с построением анатомической и активационной реконструкции. Однако эндокардиальное аблационное воздействие не всегда эффективно в УЛП вследствие его анатомических особенностей и риска перфорации катетером, и только хирургическая резекция УЛП позволяет полностью устранить аритмию [12].

В свою очередь, L. Di Biase с соавт. показали, что дополнительная изоляция УЛП как источника ФП повышает отдаленную эффективность оперативного вмешательства. Так, 987 пациентов с различными формами ФП были направлены на повторную процедуру абляции, при которой у 266 из них был обнаружен триггер в УЛП. 266 пациентов рандомизированы на три группы: стандартная изоляция легочных вен (n = 43), стандартная изоляция и локальная аблация УЛП (n = 56), изоляция ЛВ и УЛП. Через 12 мес. после оперативного лечения у 32 (74%) пациентов из группы изоляции легочных вен возник рецидив ФП, во второй группе рецидив наблюдался у 38 (68%) пациентов, в третьей группе, где УЛП было полностью изолировано, рецидив наблюдался лишь в 25 (15%) случаях ($p < 0,001$) [13].

Противоречивые данные о вкладе удаления УЛП в увеличение эффективности аблации ФП получены в рандомизированном исследовании 176 пациентов с персистирующей ФП, направленных на торакоскопическую аблацию. В группе из 88 пациентов резецировано УЛП и выполнена изоляция ЛВ, второй группе УЛП сохранено и выполнена только аналогичная про-

цедура аблации. За период наблюдения 18 мес. статистически достоверной значимости в сохранении синусового ритма между группами не определено [11].

Отдаленные результаты лечения 77 пациентов из вышеуказанного исследования с персистирующей ФП, перенесших торакоскопическую аблацию легочных вен и резекцию УЛП, проанализированы в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Период наблюдения был увеличен до 36 мес. для установления любых документированных предсердных тахиаритмий (включая ФП), длящихся более 30 секунд, вне зависимости от принимаемой антиаритмической терапии. Отсутствие ФП зарегистрировано в 77% случаев, что является хорошим результатом и согласовывается с вышеперечисленными исследованиями. При этом ишемические события головного мозга наблюдались лишь в одном случае (1,3%).

Роль ушка левого предсердия в ишемических событиях головного мозга и способы его исключения из кровотока

УЛП является основным источником тромбоэмболий головного мозга у пациентов с ФП, что может приводить к инвалидизации. У пациентов с неклапанной ФП тромбоз левого предсердия выявляется в 15% случаев, при этом в 90% случаев локализация тромба – УЛП [14]. С учетом вариабельности анатомического строения УЛП риск тромбоза в зависимости от данного фактора может увеличиваться в разной степени: по типу куриного крыла (48%, частота событий 4,4% [20 / 451]), в виде сочка (19%, частота событий 10,6% [19 / 179]), в форме кактуса (30%, частота событий 12,6% [35 / 278]) и в виде цветной капусты (3%, частота событий 16,7% [4 / 24]). При этом, по данным другого исследования, данные аутопсии в 54,3% случаев указывали на наличие микротромбов в УЛП даже без наличия ФП в анамнезе [15, 16].

С учетом столь высокой тромбогенности данного образования стали предприниматься попытки исключения УЛП из кровотока. Первый дискутабельный вопрос – о роле УЛП как дополнительного резервуара ЛП для обеспечения компенсаторных реакций в физиологической сократительной функции сердца. Так, T. Tabata с соавт. продемонстрировали, что УЛП играет важную роль в функционировании ЛП при синусовым ритме: в исследовании при клипировании УЛП резко возрастали объем и давление в ЛП, менялись параметры пикового кровотока через митральный клапан. В работе обсуждены компенсаторная функция УЛП, его участие в нормальном функционировании ЛП и возможные отсроченные результаты резекции УЛП. Тем не менее авторами не выявлены системные изменения у наблюдаемых пациентов, так же не подтвержден отрицательный отдаленный эффект для исследованных показателей [17]. Позже G.E. De Maat с соавт. продемонстрировали, что резекция УЛП не влияет на контрактильную способность ЛП [18]. В свою очередь, результаты недавно опубликованного многоцентрового рандомизированного исследования LAAOS III с участием 2 379 пациентов доказали эффективность удаления УЛП в снижении ишемических событий в отдаленном периоде [19].

В настоящее время существует ряд интервенционных и хирургических методов для резекции и окклюзии УЛП. Для исключения УЛП из кровотока предпринимались попытки лигирования ушка ЛП при «открытых» операциях, однако метод нельзя считать эффективным. Отдаленные результаты 50 пациентов показали реканализацию устья УЛП в 36% случаев, при этом в 22% возникали ишемические события головного мозга [19]. Попытки выключения придатка ЛП при помощи наложения двойного шва на устье со стороны полости сердца также не продемонстрировали высокой эффективности: лишь у одного пациента из шести окклюзия была полной [20]. Методика наложения кисетного шва со стороны эндокарда с предварительной инвагинацией ушка и последующий двойной шов на устье УЛП позиционируются авторами как эффективный, безопасный и простой метод выключения придатка из общего кровотока, однако отдаленных данных не представлено [21]. Ограничивающим фактором двух последних описанных методик является еще и то, что оба требуют вмешательств на «открытом» сердце.

Параллельно хирургическим методам закрытия УЛП развивались альтернативные малоинвазивные техники. Так, для торакоскопического закрытия ушка было разработано устройство AtriClip (AtriCure, США), которое показало высокую эффективность и безопасность в герметичном закрытии УЛП [22]. Однако, несмотря на простоту выполнения и малую инвазивность процедуры имплантации, имеются сообщения о компрессии коронарных сосудов имплантированным устройством с исходом в инфаркт миокарда, который может развиваться как остро, так и отсрочено. Можно предположить связь с избыточной длинной окклюдера при выборе размера [23]. После наложения данного устройства возможно сохранение резидуальной камеры. Анализ 43 пациентов после имплантации AtriClip в 26% случаев показал наличие остаточной камеры с максимальной глубиной до 10 мм и в 2% случаев более 10 мм [24]. В другом анализе 40 пациентов представлены более неоднозначные результаты: один случай дислокации во время процедуры, что повлекло исключение этого пациента из анализа; остальным пациентам успешно имплантирован окклюдер со средней глубиной остаточной культи 11 мм. По данным контрольного исследования через 2–5 мес. выявлена одна дислокация с увеличением глубины с 8 до 18 мм. У 45% лиц резидуальная камера превышала 10 мм [25]. Также остается неясным вопрос об остаточной ткани УЛП, которая подвергается ишемизации.

Еще одной малоинвазивной методикой является торакоскопическая резекция УЛП, которая может быть выполнена как изолированно, так и в сочетании с аблацией ФП. Данная методика хорошо изучена, безопасна и высокоэффективна. В исследованной группе во всех случаях была успешно выполнена тотальная резекция УЛП без осложнений в раннем и отдаленном периодах [26, 27].

Активное развитие получили эндоваскулярные методы закрытия УЛП. Наиболее изучено самораскрывающееся устройство (окклюдер) Watchman (Boston Scientific, США), которое имплантируется при помощи системы доставки в устье УЛП, окклюдируя его. В крупных исследованиях PROTECT-AF и PREVAIL данное устройство продемонстрировало неменьшую эффективность в предотвращении ишемических событий головного мозга, чем варфарин [28, 29]. В более позднем исследовании EWOLUTION показан еще лучший профиль безопасности и более высокий процент успешных имплантаций, чем в двух предыдущих исследованиях, что, вероятно, связано с кривой обучения хирургов [30]. Резидуальный кровоток в УЛП после имплантации Watchman в литературе варьирует от 15 до 44 % [31–33].

Самораскрывающееся устройство для эндоваскулярной окклюзии УЛП Amulet (Abbott Inc., США), аналогично Watchman, продемонстрировало эффективность в исследовании PRAGUE-17, включавшем сравнение окклюдеров Watchman и Amulet с антикоагулянтами прямого действия (ривароксабан, апиксабан, дабигатран). Так, отмечена неменьшая эффективность устройств по композитной точке (инсульт, транзиторная ишемическая атака, системные эмболии или осложнения при имплантации устройства) в сравнении с антикоагулянтами; 3 из 187 пациентов не удалось имплантировать устройство ввиду большого размера УЛП [34]. Процент остаточного кровотока в ушке после имплантации данного устройства варьирует от 1,8 до 43% [33, 35, 36].

Наряду с зарубежными производителями на рынке в настоящий момент представлен окклюдер ушка левого предсердия российского производства (АО «Ангиолайн», р/п Кольцово, Россия), который сконструирован аналогично устройству Watchman. Крупных исследований с участием данного устройства пока нет.

Также существуют гибридные устройства для лигирования УЛП, сочетающие эндоваскулярный и эпикардиальный подходы. Lariat (SentreHEART Inc., США) – лигирующее устройство, для имплантации которого требуется торакоскопический и эндоваскулярный доступы. Процент успешной имплантации данного окклюдера, по данным литературы, составляет 94–98% [37–39]. По результатам крупного исследования, при сравнении окклюдера Watchman и устройства для лигирования ушка Lariat последнее показало меньшее, в сравнении с Watchman, 13 против 25%, количество остаточного кровотока в УЛП (p = 0,04) [33].

Таким образом, большое количество различных устройств и методов закрытия УЛП указывает на несовершенство каждого из них. По данным литературы, неполное закрытие устья УЛП при хирургическом вмешательстве увеличивает риск ишемических событий, даже если ширина потока менее 5 мм [40]. Неполное закрытие при наложении гибридного устройства Lariat ведет к риску возникновения ишемических событий головного мозга, несмотря на то что все наблюдаемые пациенты имели остаточный кровоток в УЛП менее 5 мм [41]. Примечательно, что не выявлена корреляция наличия остаточного кровотока в УЛП с ишемическими событиями головного мозга после имплантации чрескожных окклюдеров Watchman или Lariat. Хотя, согласно субанализу исследования PROTECT-AF, количество ликов после имплантации Watchman достигает 32% [31].

Стоит также отметить, что при герметичной окклюзии во время процедуры устройствами Lariat и Watchman возможно появление отдаленных реканализаций между УЛП и полостью ЛП ввиду ремоделирования ушка [42]. Таким образом, каждое из этих устройств требует серьезного экономического анализа с учетом их стоимости.

Роль ушка левого предсердия в гуморальной регуляции

Учитывая, что устройства для транскатетерного закрытия устья УЛП оставляют более 30% резидуального кровотока, что влечет риск эмболических осложнений, как описано выше, резекция УЛП видится наиболее предпочтительным способом удаления УЛП [31, 40]. Также имеются данные, согласно которым резекция представляет собой наиболее эффективный способ полного выключения данного анатомического образования [43]. Известно, что УЛП является источником предсердного натрийуретического пептида (ANP), который выделяется предсердными кардиомиоцитами в ответ на перегрузку объемом. Этот гормон опосредованно снижает количество жидкости и натрия в организме. Второй продуцируемый гормон в УЛП – мозговой натрийуретической пептид (BNP), контролирующий натрийурез, диурез, тонус сосудов [44]. Ушко правого и левого предсердия обеспечивает порядка 30% всего секретируемого объема ANP [45].

Возникает вопрос о последствиях удаления данного анатомического образования для натрийуретической регуляции. D. Lakkireddy и соавт. сравнили нейрогуморальный профиль 39 пациентов, которым была выполнена имплантация окклюдера Watchman, с 38 пациентами, перенесшими лигирование УЛП устройством Lariat. Проанализирован уровень азотистого основания pro-ANP и pro-BNP (N-terminal pro-ANP, N-terminal pro-BNP). В группе лиц с имплантиро-

рованным устройством Watchman наблюдался резкий подъем отслеживаемых показателей, в то время как в группе применения окклюдера Lariat эти маркеры резко падали. Однако уже в первые сутки показатели возвращались к исходному уровню и оставались в этом диапазоне во время трехмесячного периода наблюдения [45]. Похожие данные продемонстрированы в другом проспективном рандомизированном исследовании, в которое был включен 21 пациент, направленный на торакоскопическую аблацию легочных вен. После рандомизации 1:1 пациентам из группы исследования дополнительно было резецировано УЛП. При оценке уровня ANP и BNP в группе резекции ANP был ниже в раннем послеоперационном периоде, но вернулся к исходным показателям на 31-й день и оставался в нормальных значениях на протяжении 800 дней наблюдения. BNP в раннем послеоперационном периоде снизился и оставался на одном уровне все время наблюдения. При сравнении двух групп разницы в уровне ANP и BNP в отдаленном периоде не выявлено [46]. Полученные данные доказывают участие ушка в нейрогуморальной регуляции и способность левого предсердия без последствий компенсировать секретирующую функцию.

Стоит отметить, что все проанализированные исследования проведены на небольших выборках. Крупных рандомизированных исследований, позволяющих всесторонне изучить данный аспект, в настоящее время нет.

Заключение

Проанализированные данные показали, что УЛП может быть источником триггерной активности и способствовать возникновению и поддержанию ФП. В то же время положительное действие изоляции УЛП может быть связано с более интенсивным воздействием радиочастотной энергии, что способствует более эффективной изоляции устьев левых легочных вен, так как появляется дополнительная линия, которая изолирует такой сложный для аблации участок, как левый пограничный гребень (crista terminalis) между УЛП и устьями левых ЛВ.

С учетом того что окклюдеры УЛП показали неменьшую в сравнении с антикоагулянтами эффективность в предотвращении ишемических событий головного мозга, а также имеют анатомические ограничения по имплантации, резекция может оказаться не менее безопасным, столь же эффективным и более универсальным методом выключения УЛП из кровотока. На основе данных литературы можно заключить, что удаление УЛП не оказывает отрицательного гуморального воздействия, однако данное утверждение требует более глубокого изучения. Хирургическая резекция УЛП может увеличивать эффективность лечения ФП и снижать количество ишемических событий головного мозга в отдаленном периоде, что, однако, также требует дополнительного исследования для подтверждения полученных данных и внедрения процедуры в рутинную практику.

Конфликт интересов

А.Г. Филиппенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Белобородов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Елесин заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Стенин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.В. Широкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Баранова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.В. Шабанов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Филиппенко Алексей Германович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8068-7276

Белобородов Владимир Викторович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1568-9472

Елесин Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5343-5070

Author Information Form

Filippenko Alexey G., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8068-7276

Beloborodov Vladimir V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1568-9472

Elesin Dmitry A., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5343-5070

Стенин Илья Геннадьевич, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9664-3558

Широкова Наталия Васильевна, доктор медицинских наук врач-кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8438-4085

Баранова Вера Викторовна, кандидат медицинских наук врач-кардиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоЙохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1631-8617

Шабанов Виталий Викторович, кандидат медицинских наук врач – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9066-3227

Stenin Ilya G., PhD, Cardiovascular Surgeon, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9664-3558

Shirokova Natalia V., MD, PhD, Cardiologist, Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8438-4085

Baranova Vera V., PhD, Cardiologist at the Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1631-8617

Shabanov Vitaly V., PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of the Department of Surgical Treatment of Complex Cardiac Arrhythmias and Cardiac stimulation at the Federal State Budgetary Institution “E. Meshalkin National Medical Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9066-3227

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shah A.J., Liu X., Jadidi A.S., Haïssaguerre M. Early management of atrial fibrillation: from imaging to drugs to ablation. Nat Rev Cardiol. 2010;7(6):345-354. doi:10.1038/nrcardio.2010.49

2. Ball J., Carrington M.J., McMurray J.J.V., Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol. 2013;167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093

3. Lellouche N., Jaïs P., Nault I., Wright M., Bevilacqua M., Knecht S., Matsuo S., Lim K.T., Sacher F., Deplagne A., Bordachar P., Hocini M., Haïssaguerre M. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(6):599-605. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01188.x

4. Pappone C., Augello G., Sala S., Gugliotta F., Vicedomini G., Gulletta S., Paglino G., Mazzone P., Sora N., Greiss I., Santagostino A., LiVolsi L., Pappone N., Radinovic A., Manguso F., Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2340-2347. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.037

5. Симонян А.А., Колесников В.Н., Виленский Л.И., Кривошеев Ю.С., Башта Д.И., Гатило М.Ю., Модников К.В., Романов А.Б. Прогрессирование пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Медицинский альманах. 2016; 44 (4): 48-51.

6. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage:

structure, function, and role in thromboembolism. Heart. 1999;82(5):547-554. doi:10.1136/hrt.82.5.547

7. Cabrera J.A., Saremi F., Sánchez-Quintana D. Left atrial appendage: anatomy and imaging landmarks pertinent to percutaneous transcatheter occlusion. Heart. 2014;100(20):1636-1650. doi:10.1136/heartjnl-2013-304464

8. Dixit S., Lin D., Frankel D.S., Marchlinski F.E. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: antral pulmonary vein isolation and elimination of nonpulmonary vein triggers are sufficient. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(6):1216-1223. doi:10.1161/CIRCEP.111.970343

9. Chang H.Y., Lo L.W., Lin Y.J., Chang S.L., Hu Y.F., Li C.H., Chao T.F., Chung F.P., Ha T.L., Singhal R., Chong E., Yin W.H., Tsao H.M., Hsieh M.H., Chen S.A. Long-term outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation originating from nonpulmonary vein ectopy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(3):250-258. doi:10.1111/jce.12036

10. Yamada T., McElderry H.T., Allison J.S., Kay G.N. Focal atrial tachycardia originating from the epicardial left atrial appendage. Hear Rhythm. 2008;5(5):766-767. doi:10.1016/j.hrthm.2007.12.025

11. Romanov A., Pokushalov E., Elesin D., Bogachev-Prokophiev A., Ponomarev D., Losik D., Bayramova S., Strelnikov A., Shabanov V., Pidanov O., Kropotkin E., Ivanickii E., Karaskov A., Steinberg J.S. Effect of left atrial appendage excision on procedure outcome in patients with persistent atrial fibrillation undergoing surgical ablation. Hear Rhythm. 2016;13(9):1803-1809. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.012

12. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Arhipov A, Karaskov A. Left atrial appendectomy after failed catheter ablation of a focal atrial tachycardia originating in the left atrial appendage. Pediatr Cardiol. 2010;31(6):908-911. doi:10.1007/s00246-010-9737-2

13. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P., Sanchez J., Mohanty S., Horton R., Gallinghouse G.J., Bailey S.M., Zagrodzky J.D., Santangeli P. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. Circulation. 2010;122(2):109-118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903

14. Mahajan R., Brooks A.G., Sullivan T., Lim H.S., Alasady M., Abed H.S., Ganesan A.N., Nayyar S., Lau D.H., Roberts-Thomson K.C., Kalman J.M., Sanders P. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. Heart. 2012;98(15):1120-1126. doi:10.1136/heartjnl-2012-301799

15. Кривошеев Ю.С., Чуков С.З., Мкртычев Д.С., Башта Д.И., Тихонова Н.А., Виленский Л.И., Колесников В.Н., Романов А.Б. Взгляд на проблему тромбообразования в ушке левого предсердия по данным аутопсии. Вестник аритмологии. 2020;27(1):5-11. doi:10.35336/VA-2020-1-5-11

16. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S., Horton R., Sanchez J.E., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M., Gallinghouse G.J., Burkhardt J.D., Cesarani F., Scaglione M., Natale A., Gaita F. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(6):531-538. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.032

17. Tabata T., Oki T., Yamada H., Iuchi A., Ito S., Hori T., Kitagawa T., Kato I., Kitahata H., Oshita S. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. Am J Cardiol. 1998;81(3):327-332. doi:10.1016/s0002-9149(97)00903-x

18. De Maat G.E., Benussi S., Hummel Y.M., Krul S., Pozzoli A., Driessen A.H., Mariani M.A., Van Gelder I.C., Van Boven W.J., de Groot J.R. Surgical Left Atrial Appendage Exclusion Does Not Impair Left Atrial Contraction Function: A Pilot Study. Biomed Res Int. 2015;2015:318901. doi:10.1155/2015/318901

19. Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D., Healey J.S., Brady K., Sharma M., Reents W., Budera P., Baddour A.J., Fila P., et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. N Engl J Med. 2021;384(22):2081-2091. doi:10.1056/NEJMoa2101897

20. Schneider B., Stollberger C., Sievers H.H. Surgical closure of the left atrial appendage - a beneficial procedure? Cardiology. 2005;104(3):127-132. doi:10.1159/000087632

21. Hernandez-Estefania R., Levy Praschker B., Bastarrika G., Rabago G. Left atrial appendage occlusion by invagination and double suture technique. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(1):134-136. doi:10.1016/j.ejcts.2011.05.022

22. Emmert M.Y., Puippe G., Baumüller S., Alkadhi H., Landmesser U., Plass A., Bettex D., Scherman J., Grünenfelder J., Genoni M., Falk V., Salzberg S.P. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(1):126-131. doi:10.1093/ejcts/ezt204

23. Kuzmin B., Staack T., Wippermann J., Wacker M. Left atrial appendage occlusion device causing coronary obstruction: A word of caution. J Card Surg. 2021;36(2):723-725. doi:10.1111/jocs.15222

24. Caliskan E., Eberhard M., Falk V., Alkadhi H., Emmert M.Y. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;29(5):663-669. doi:10.1093/icvts/ivz176

25. Osmancik P., Budera P., Zdarska J., Herman D., Petr R., Fojt R., Straka Z. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(6):919-925. doi:10.1093/icvts/ivx427

26. Qiu B., Yan W., Chen K., Fu X., Hu J., Gao S., Knippenberg S., Schwiers M., Kassis E., Yang T. A multi-center evaluation of a powered surgical stapler in video-assisted thoracoscopic lung resection procedures in China. J Thorac Dis. 2016;8(5):1007-1013. doi:10.21037/jtd.2016.03.88

27. Ohtsuka T., Ninomiya M., Nonaka T., Hisagi M., Ota T., Mizutani T. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(2):103-107. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.017

28. Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., Doshi S.K., Buchbinder M., Neuzil P., Huber K., Whisenant B., Kar S., Swarup V., Gordon N., Holmes D.; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(19):1988-1998. doi:10.1001/jama.2014.15192

29. Holmes D.R., Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029

30. Boersma L.V., Ince H., Kische S., Pokushalov E., Schmitz T., Schmidt B., Gori T., Meincke F., Protopopov A.V., Betts T., Foley D., Sievert H., Mazzone P., De Potter T., Vireca E., Stein K., Bergmann M.W.; EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. Hear Rhythm. 2017;14(9):1302-1308. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038

31. Viles-Gonzalez J.F., Kar S., Douglas P., Dukkipati S., Feldman T., Horton R., Holmes D., Reddy V.Y. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients Wit. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):923-929. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.028

32. Cochet H., Iriart X., Sridi S., Camaioni C., Corneloup O., Montaudon M., Laurent F., Selmi W., Renou P., Jalal Z., Thambo J.B. Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: a computed tomography study. Eur Hear journal Cardiovasc Imaging. 2018;19(12):1351-1361. doi:10.1093/ehjci/jey010

33. Pillarisetti J., Reddy Y.M., Gunda S., Swarup V., Lee R., Rasekh A., Horton R., Massumi A., Cheng J., Bartus K., Badhwar N., Han F., Atkins D., Bommana S., Earnest M., Nath J., Ferrell R., Bormann S., Dawn B., Di Biase L., Mansour M., Natale A., Lakkireddy D. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. Hear Rhythm. 2015;12(7):1501-1507. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.020

34. Osmancik P., Herman D., Neuzil P., Hala P., Taborsky M., Kala P., Poloczek M., Stasek J., Haman L., Branny M., Chovancik J., Cervinka P., Holy J., Kovarnik T., Zemanek D., Havranek S., Vancura V., Opatrny J., Peichl P., Tousek P., Lekesova V., Jarkovsky J., Novackova M., Benesova K., Widimsky P., Reddy V.Y.; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-3135. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.067

35. Saw J., Tzikas A., Shakir S., Gafoor S., Omran H., Nielsen-Kudsk J.E., Kefer J., Aminian A., Berti S., Santoro G., Nietlispach F., Moschovitis A., Cruz-Gonzalez I., Stammen F., Tichelbäcker T., Freixa X., Ibrahim R., Schillinger W., Meier B., Sievert H., Gloekler S. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(4):391-399. doi:10.1016/j.jcin.2016.11.029

36. Tzikas A., Shakir S., Gafoor S., Omran H., Berti S., Santoro G., Kefer J., Landmesser U., Nielsen-Kudsk J.E., Cruz-Gonzalez I., Sievert H., Tichelbäcker T., Kanagaratnam P., Nietlispach F., Aminian A., Kasch F., Freixa X., Danna P., Rezzaghi M., Vermeersch P., Stock F., Stolcova M., Costa M., Ibrahim R., Schillinger W., Meier B., Park J.W. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. EuroIntervention. 2016;11(10):1170-1179. doi:10.4244/EIJY15M01_06

37. Price M.J., Gibson D.N., Yakubov S.J., Schultz J.C., Di Biase L., Natale A., Burkhardt J.D., Pershad A., Byrne T.J., Gidney B., Aragon J.R., Goldstein J., Moulton K., Patel T., Knight B., Lin A.C., Valderrábano

M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):565-572. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.057

38. Lakkireddy D., Afzal M.R., Lee R.J., Nagaraj H., Tschopp D., Gidney B., Ellis C., Altman E., Lee B., Kar S., Bhadwar N., Sanchez M., Gadiyaram V., Evonich R., Rasekh A., Cheng J., Cuoco F., Chandhok S., Gunda S., Reddy M., Atkins D., Bommana S., Cuculich P., Gibson D., Nath J., Ferrell R., Matthew E., Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. Hear Rhythm. 2016;13(5):1030-1036. doi:10.1016/j.hrthm.2016.01.022

39. Bartus K., Han F.T., Bednarek J., Myc J., Kapelak B., Sadowski J., Lelakowski J., Bartus S., Yakubov S.J., Lee R.J. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. J Am Coll Cardiol. 2013;62(2):108-118. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.046

40. Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L., Lewandowski S.L., Vierra E.C., d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. Hear Rhythm. 2015;12(7):1431-1437. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.028

41. Gianni C., Di Biase L., Trivedi C., Mohanty S., Gökoğlan Y., Güneş M.F., Bai R., Al-Ahmad A., Burkhardt J.D., Horton R.P., Krumerman A.K., Palma E.C., Valderrábano M., Gibson D., Price M.J., Natale A. Clinical Implications of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation With the LARIAT Device. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(10):1051-1057. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.038

42. Yarlagadda B., Parikh V., Dar T., Lakkireddy D. Leaks after left atrial appendage ligation with Lariat device: Incidence, pathophysiology, clinical implications and methods of closure- A case based discussion. J Atr Fibrillation. 10(3):1725. doi:10.4022/jafib.1725

43. Damiano R.J. What Is the Best Way to Surgically Eliminate the Left Atrial Appendage?∗∗Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College. J Am Coll Cardiol. 2008;52(11):930-931. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.007

44. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. J Cardiol. 2010;56(3):262-270. doi:10.1016/j.jjcc.2010.08.001

45. Lakkireddy D., Turagam M., Afzal M.R., Rajasingh J., Atkins D., Dawn B., Di Biase L., Bartus K., Kar S., Natale A., Holmes D.J.Jr. Left Atrial Appendage Closure and Systemic Homeostasis: The LAA HOMEOSTASIS Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):135-144. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.092

46. Grieshaber P., Arneth B., Steinsberger F., Niemann B., Oswald I., Renz H., Böning A. Influence of Left Atrial Appendage Amputation on Natriuretic Peptides—A Randomized Controlled Trial. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(02):117-123. doi:10.1055/s-0039-1683955

REFERENCES

1. Shah A.J., Liu X., Jadidi A.S., Haïssaguerre M. Early management of atrial fibrillation: from imaging to drugs to ablation. Nat Rev Cardiol. 2010;7(6):345-354. doi:10.1038/nrcardio.2010.49

2. Ball J., Carrington M.J., McMurray J.J.V., Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. Int J Cardiol. 2013;167(5):1807-1824. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093

3. Lellouche N., Jaïs P., Nault I., Wright M., Bevilacqua M., Knecht S., Matsuo S., Lim K.T., Sacher F., Deplagne A., Bordachar P., Hocini M., Haïssaguerre M. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(6):599-605. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01188.x

4. Pappone C., Augello G., Sala S., Gugliotta F., Vicedomini G., Gulletta S., Paglino G., Mazzone P., Sora N., Greiss I., Santagostino A., LiVolsi L., Pappone N., Radinovic A., Manguso F., Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2340-2347. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.037

5. Simonyan A, Kolesnikov V, Vilensky L, Krivosheev Yu.S., Bashta D.I., Gatilo M.Yu., Modnikov K.V., Romanov A.B. Progression of the paroxysmal form of atrial fibrillation. Medical almanac. 2016;4(44):48-51. (In Russian)

6. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. Heart. 1999;82(5):547-554. doi:10.1136/hrt.82.5.547

7. Cabrera J.A., Saremi F., Sánchez-Quintana D. Left atrial appendage: anatomy and imaging landmarks pertinent to percutaneous transcatheter occlusion. Heart. 2014;100(20):1636-1650. doi:10.1136/heartjnl-2013-304464

8. Dixit S., Lin D., Frankel D.S., Marchlinski F.E. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: antral pulmonary vein isolation and elimination of nonpulmonary vein triggers are sufficient. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(6):1216-1223. doi:10.1161/CIRCEP.111.970343

9. Chang H.Y., Lo L.W., Lin Y.J., Chang S.L., Hu Y.F., Li C.H., Chao T.F., Chung F.P., Ha T.L., Singhal R., Chong E., Yin W.H., Tsao H.M., Hsieh M.H., Chen S.A. Long-term outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation originating from nonpulmonary vein ectopy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2013;24(3):250-258. doi:10.1111/jce.12036

10. Yamada T., McElderry H.T., Allison J.S., Kay G.N. Focal atrial tachycardia originating from the epicardial left atrial appendage. Hear Rhythm. 2008;5(5):766-767. doi:10.1016/j.hrthm.2007.12.025

11. Romanov A., Pokushalov E., Elesin D., Bogachev-Prokophiev A., Ponomarev D., Losik D., Bayramova S., Strelnikov A., Shabanov V., Pidanov O., Kropotkin E., Ivanickii E., Karaskov A., Steinberg J.S. Effect of left atrial appendage excision on procedure outcome in patients with persistent atrial fibrillation undergoing surgical ablation. Hear Rhythm. 2016;13(9):1803-1809. doi:10.1016/j.hrthm.2016.05.012

12. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Arhipov A, Karaskov A. Left atrial appendectomy after failed catheter ablation of a focal atrial tachycardia originating in the left atrial appendage. Pediatr Cardiol. 2010;31(6):908-911. doi:10.1007/s00246-010-9737-2

13. Di Biase L., Burkhardt J.D., Mohanty P., Sanchez J., Mohanty S., Horton R., Gallinghouse G.J., Bailey S.M., Zagrodzky J.D., Santangeli P. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. Circulation. 2010;122(2):109-118. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.928903

14. Mahajan R., Brooks A.G., Sullivan T., Lim H.S., Alasady M., Abed H.S., Ganesan A.N., Nayyar S., Lau D.H., Roberts-Thomson K.C., Kalman J.M., Sanders P. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure. Heart. 2012;98(15):1120-1126. doi:10.1136/heartjnl-2012-301799

15. Krivosheev Yu., Chukov S.Z., Mkrtychev D.S., Bashta D.I., Tikhonova N.A., Vilenskiy L.I., Kolesnikov V.N., Romanov A.B. View on the left atrial appendage thrombosis on the heart autopsy. Journal of Arrhythmology. 2020;27(1):5-11. doi:10.35336/VA-2020-1-5-11 (In Russian)

16. Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I., Gili S., Horton R., Sanchez J.E., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M., Gallinghouse G.J., Burkhardt J.D., Cesarani F., Scaglione M., Natale A., Gaita F. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2012;60(6):531-538. doi:10.1016/j.jacc.2012.04.032

17. Tabata T., Oki T., Yamada H., Iuchi A., Ito S., Hori T., Kitagawa T., Kato I., Kitahata H., Oshita S. Role of left atrial appendage in left atrial reservoir function as evaluated by left atrial appendage clamping during cardiac surgery. Am J Cardiol. 1998;81(3):327-332. doi:10.1016/s0002-9149(97)00903-x

18. De Maat G.E., Benussi S., Hummel Y.M., Krul S., Pozzoli A., Driessen A.H., Mariani M.A., Van Gelder I.C., Van Boven W.J., de Groot J.R. Surgical Left Atrial Appendage Exclusion Does Not Impair Left Atrial Contraction Function: A Pilot Study. Biomed Res Int. 2015;2015:318901. doi:10.1155/2015/318901

19. Whitlock R.P., Belley-Cote E.P., Paparella D., Healey J.S., Brady K., Sharma M., Reents W., Budera P., Baddour A.J., Fila P., et al. Left Atrial Appendage Occlusion during Cardiac Surgery to Prevent Stroke. N Engl J Med. 2021;384(22):2081-2091. doi:10.1056/NEJMoa2101897

20. Schneider B., Stollberger C., Sievers H.H. Surgical closure of the left atrial appendage - a beneficial procedure? Cardiology. 2005;104(3):127-132. doi:10.1159/000087632

21. Hernandez-Estefania R., Levy Praschker B., Bastarrika G., Rabago G. Left atrial appendage occlusion by invagination and double suture technique. Eur J Cardiothorac Surg. 2012;41(1):134-136. doi:10.1016/j.ejcts.2011.05.022

22. Emmert M.Y., Puippe G., Baumüller S., Alkadhi H., Landmesser U., Plass A., Bettex D., Scherman J., Grünenfelder J., Genoni M., Falk V., Salzberg S.P. Safe, effective and durable epicardial left atrial appendage clip occlusion in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: first long-term results from a prospective device trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(1):126-131. doi:10.1093/ejcts/ezt204

23. Kuzmin B., Staack T., Wippermann J., Wacker M. Left atrial appendage occlusion device causing coronary obstruction: A word of caution. J Card Surg. 2021;36(2):723-725. doi:10.1111/jocs.15222

24. Caliskan E., Eberhard M., Falk V., Alkadhi H., Emmert M.Y.

Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019;29(5):663-669. doi:10.1093/icvts/ivz176

25. Osmancik P., Budera P., Zdarska J., Herman D., Petr R., Fojt R., Straka Z. Residual echocardiographic and computed tomography findings after thoracoscopic occlusion of the left atrial appendage using the AtriClip PRO device. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018;26(6):919-925. doi:10.1093/icvts/ivx427

26. Qiu B., Yan W., Chen K., Fu X., Hu J., Gao S., Knippenberg S., Schwiers M., Kassis E., Yang T. A multi-center evaluation of a powered surgical stapler in video-assisted thoracoscopic lung resection procedures in China. J Thorac Dis. 2016;8(5):1007-1013. doi:10.21037/jtd.2016.03.88

27. Ohtsuka T., Ninomiya M., Nonaka T., Hisagi M., Ota T., Mizutani T. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(2):103-107. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.017

28. Reddy V.Y., Sievert H., Halperin J., Doshi S.K., Buchbinder M., Neuzil P., Huber K., Whisenant B., Kar S., Swarup V., Gordon N., Holmes D.; PROTECT AF Steering Committee and Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(19):1988-1998. doi:10.1001/jama.2014.15192

29. Holmes D.R., Kar S., Price M.J., Whisenant B., Sievert H., Doshi S.K., Huber K., Reddy V.Y. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.029

30. Boersma L.V., Ince H., Kische S., Pokushalov E., Schmitz T., Schmidt B., Gori T., Meincke F., Protopopov A.V., Betts T., Foley D., Sievert H., Mazzone P., De Potter T., Vireca E., Stein K., Bergmann M.W.; EWOLUTION Investigators. Efficacy and safety of left atrial appendage closure with WATCHMAN in patients with or without contraindication to oral anticoagulation: 1-Year follow-up outcome data of the EWOLUTION trial. Hear Rhythm. 2017;14(9):1302-1308. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.038

31. Viles-Gonzalez J.F., Kar S., Douglas P., Dukkipati S., Feldman T., Horton R., Holmes D., Reddy V.Y. The clinical impact of incomplete left atrial appendage closure with the Watchman Device in patients with atrial fibrillation: a PROTECT AF (Percutaneous Closure of the Left Atrial Appendage Versus Warfarin Therapy for Prevention of Stroke in Patients Wit. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):923-929. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.028

32. Cochet H., Iriart X., Sridi S., Camaioni C., Corneloup O., Montaudon M., Laurent F., Selmi W., Renou P., Jalal Z., Thambo J.B. Left atrial appendage patency and device-related thrombus after percutaneous left atrial appendage occlusion: a computed tomography study. Eur Hear journal Cardiovasc Imaging. 2018;19(12):1351-1361. doi:10.1093/ehjci/jey010

33. Pillarisetti J., Reddy Y.M., Gunda S., Swarup V., Lee R., Rasekh A., Horton R., Massumi A., Cheng J., Bartus K., Badhwar N., Han F., Atkins D., Bommana S., Earnest M., Nath J., Ferrell R., Bormann S., Dawn B., Di Biase L., Mansour M., Natale A., Lakkireddy D. Endocardial (Watchman) vs epicardial (Lariat) left atrial appendage exclusion devices: Understanding the differences in the location and type of leaks and their clinical implications. Hear Rhythm. 2015;12(7):1501-1507. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.020

34. Osmancik P., Herman D., Neuzil P., Hala P., Taborsky M., Kala P., Poloczek M., Stasek J., Haman L., Branny M., Chovancik J., Cervinka P., Holy J., Kovarnik T., Zemanek D., Havranek S., Vancura V., Opatrny J., Peichl P., Tousek P., Lekesova V., Jarkovsky J., Novackova M., Benesova K., Widimsky P., Reddy V.Y.; PRAGUE-17 Trial Investigators. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2020;75(25):3122-3135. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.067

35. Saw J., Tzikas A., Shakir S., Gafoor S., Omran H., Nielsen-Kudsk J.E., Kefer J., Aminian A., Berti S., Santoro G., Nietlispach F., Moschovitis A., Cruz-Gonzalez I., Stammen F., Tichelbäcker T., Freixa X., Ibrahim R., Schillinger W., Meier B., Sievert H., Gloekler S. Incidence and Clinical Impact of Device-Associated Thrombus and Peri-Device Leak Following Left Atrial Appendage Closure With the Amplatzer Cardiac Plug. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(4):391-399. doi:10.1016/j.jcin.2016.11.029

36. Tzikas A., Shakir S., Gafoor S., Omran H., Berti S., Santoro G., Kefer J., Landmesser U., Nielsen-Kudsk J.E., Cruz-Gonzalez I., Sievert H., Tichelbäcker T., Kanagaratnam P., Nietlispach F., Aminian A., Kasch F., Freixa X., Danna P., Rezzaghi M., Vermeersch P., Stock F., Stolcova M., Costa M., Ibrahim R., Schillinger W., Meier B., Park J.W. Left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation: multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug. EuroIntervention. 2016;11(10):1170-1179. doi:10.4244/EIJY15M01_06

37. Price M.J., Gibson D.N., Yakubov S.J., Schultz J.C., Di Biase L., Natale A., Burkhardt J.D., Pershad A., Byrne T.J., Gidney B., Aragon J.R., Goldstein J., Moulton K., Patel T., Knight B., Lin A.C., Valderrábano M. Early safety and efficacy of percutaneous left atrial appendage suture ligation: results from the U.S. transcatheter LAA ligation consortium. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):565-572. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.057

38. Lakkireddy D., Afzal M.R., Lee R.J., Nagaraj H., Tschopp D., Gidney B., Ellis C., Altman E., Lee B., Kar S., Bhadwar N., Sanchez M., Gadiyaram V., Evonich R., Rasekh A., Cheng J., Cuoco F., Chandhok S., Gunda S., Reddy M., Atkins D., Bommana S., Cuculich P., Gibson D., Nath J., Ferrell R., Matthew E., Wilber D. Short and long-term outcomes of percutaneous left atrial appendage suture ligation: Results from a US multicenter evaluation. Hear Rhythm. 2016;13(5):1030-1036. doi:10.1016/j.hrthm.2016.01.022

39. Bartus K., Han F.T., Bednarek J., Myc J., Kapelak B., Sadowski J., Lelakowski J., Bartus S., Yakubov S.J., Lee R.J. Percutaneous left atrial appendage suture ligation using the LARIAT device in patients with atrial fibrillation: initial clinical experience. J Am Coll Cardiol. 2013;62(2):108-118. doi:10.1016/j.jacc.2012.06.046

40. Aryana A., Singh S.K., Singh S.M., O'Neill P.G., Bowers M.R., Allen S.L., Lewandowski S.L., Vierra E.C., d'Avila A. Association between incomplete surgical ligation of left atrial appendage and stroke and systemic embolization. Hear Rhythm. 2015;12(7):1431-1437. doi:10.1016/j.hrthm.2015.03.028

41. Gianni C., Di Biase L., Trivedi C., Mohanty S., Gökoğlan Y., Güneş M.F., Bai R., Al-Ahmad A., Burkhardt J.D., Horton R.P., Krumerman A.K., Palma E.C., Valderrábano M., Gibson D., Price M.J., Natale A. Clinical Implications of Leaks Following Left Atrial Appendage Ligation With the LARIAT Device. JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(10):1051-1057. doi:10.1016/j.jcin.2016.01.038

42. Yarlagadda B., Parikh V., Dar T., Lakkireddy D. Leaks after left atrial appendage ligation with Lariat device: Incidence, pathophysiology, clinical implications and methods of closure- A case based discussion. J Atr Fibrillation. 10(3):1725. doi:10.4022/jafib.1725

43. Damiano R.J. What Is the Best Way to Surgically Eliminate the Left Atrial Appendage?∗∗Editorials published in the Journal of the American College of Cardiology reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College. J Am Coll Cardiol. 2008;52(11):930-931. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.007

44. Saito Y. Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use. J Cardiol. 2010;56(3):262-270. doi:10.1016/j.jjcc.2010.08.001

45. Lakkireddy D., Turagam M., Afzal M.R., Rajasingh J., Atkins D., Dawn B., Di Biase L., Bartus K., Kar S., Natale A., Holmes D.J.Jr. Left Atrial Appendage Closure and Systemic Homeostasis: The LAA HOMEOSTASIS Study. J Am Coll Cardiol. 2018;71(2):135-144. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.092

46. Grieshaber P., Arneth B., Steinsberger F., Niemann B., Oswald I., Renz H., Böning A. Influence of Left Atrial Appendage Amputation on Natriuretic Peptides—A Randomized Controlled Trial. Thorac Cardiovasc Surg. 2021;69(02):117-123. doi:10.1055/s-0039-1683955

Для цитирования: *Филиппенко А.Г., Белобородов В.В., Елесин Д.А., Стенин И.Г., Широкова Н.В., Баранова В.В., Шабанов В.В. Роль ушка левого предсердия в патогенезе фибрилляции предсердий, эффективности аблации и развитии тромбоэмболических осложнений. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 208-216. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-208-216*

To cite: *Filippenko A.G., Beloborodov V.V., Elesin D.A., Stenin I.G., Shirokova N.V., Baranova V.V., Shabanov V.V. The role of the left atrial appendage in the pathogenesis of atrial fibrillation, the effectiveness of ablation and the development of thromboembolic complications. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 208-216. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-208-216*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА С ЦЕЛЬЮ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

А.А. Михайлова, А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев

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

REVIEWS

Основные положения

• При операциях с использованием искусственного кровообращения у детей с врожденными пороками сердца первоочередное значение имеет проблема органопротекции, влияющая на исходы лечения и медико-социальную реабилитацию больных. Представленный обзор литературы демонстрирует необходимость дальнейших научных поисков оптимизации влияния искусственного кровообращения при вмешательствах на сердце в разных популяциях больных.

Резюме

Одной из важнейших проблем кардиохирургии остается патологическое воздействие искусственного кровообращения (ИК), необходимого для проведения большинства операций у детей и взрослых с врожденными пороками сердца. Функциональная незрелость системы кровообращения и эндогенных механизмов естественной органопротекции у детей ставит перед врачами задачу интраоперационной защиты всех органов и систем, подверженных влиянию ИК. Повреждающее воздействие экстракорпоральных контуров на гомеостаз организма пациента может приводить к увеличению коморбидности и летальности лиц, перенесших ИК. Актуальность исследования состоит в том, что большинство методик органопротекции во время ИК, подходящих взрослым, не применимы или не рекомендованы пациентам детского возраста. Выполнен поиск литературных источников давностью до 7 лет на русском и английском языках в базах данных Web of Science, PubMed, eLIBRARY (передовые статьи и результаты рандомизированных клинических исследований) по ключевым словам: «оксид азота», «искусственное кровообращение», «врожденные пороки сердца», «органопротекция». После анализа литературы выявлены перспективы дальнейшего изучения использования ингаляционного оксида азота для органопротекции во время кардиохирургических вмешательств с ИК у пациентов разного возраста, а также возможности периоперационного применения оксида азота. Приведенные в обзоре данные демонстрируют актуальность проблемы органопротекции при проведении искусственного кровообращения для обеспечения кардиохирургических вмешательств, а также необходимость дальнейших исследований применения ингаляционного оксида азота как органопротектора.

Ключевые слова Оксид азота • Органопротекция • Искусственное кровообращение • Кардиохирургические операции

Поступила в редакцию: *05.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *30.08.2024;* ***принята к печати:*** *08.10.2024*

Для корреспонденции: *Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*

Corresponding author: *Alena A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

PERSPECTIVES ON USING INHALED NITRIC OXIDE AND ITS ORGAN PROTECTION FEATURES IN CARDIOVASCULAR SURGERIES WITH CARDIOPULMONARY BYPASS: A SYSTEMATIC REVIEW

A.A. Mikhailova, A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev

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

Highlights

• Cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass for congenital heart defects in children is associated with the issue of organ protection that impacts the outcome and subsequent rehabilitation process. The literature review highlights the need to improve cardiopulmonary bypass-associated adverse effects in cardiovascular interventions in different patient populations.

Abstract

Pathological effects of cardiopulmonary bypass (CPB), which is necessary for most surgeries in children and adults with congenital heart defects, remains an unresolved issue. The functional immaturity of the circulatory system and endogenous mechanisms of organ protection in children necessitates intraoperative protection of the organs affected by CPB. The severity of the effects of extracorporeal circuits can lead to an increase in comorbidity and mortality in patients who have undergone CPB. The relevance of the study lies in the fact that most organ protection strategies adopted in adults are inapplicable in children. The search for Russian and English publications (up to 7 years old) was performed using the following databases: Web of Science, PubMed, E-library. The keywords for the search were: nitric oxide, cardiopulmonary bypass, congenital heart defects, organ protection. Literature analysis results revealed the potential for further research on the inhaled nitric oxide for organ protection during cardiac surgery, and the feasibility of its perioperative administration. The nitric oxide is a promising method of organ protection in cardiac surgery with CPB. Moreover, scientific data highlight the importance of the organ protection during CPB in order to ensure successful outcome of the intervention. However, further research on inhaled nitric oxide effects is necessary.

Keywords Nitric oxide • Organ protection • Cardiopulmonary bypass • Cardiac surgery procedures

Received: *05.07.2024;* ***received in revised form:*** *30.08.2024;* ***accepted:*** *08.10.2024*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
ОА – оксид азота
ОПП – острое почечное повреждение
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Введение

Изучение метаболизма оксида азота (ОА) в организме человека началось с открытия биологической роли этой молекулы в последнем десятилетии XX в. В дальнейшем его применение получило широкое распространение в лечении легочной гипертензии во всем мире. Долгое время ингаляционная терапия ОА имела существенные недостатки в виде высокой стоимости и небольшого количества проведенных исследований в России и мире, особенно во взрослой популяции. Недавно запатентованный российскими учеными аппарат для синтеза ОА из атмосферного воздуха предоставил возможность проведения терапии легочной гипертензии для более широкого круга пациентов, а также для использования ингаляций ОА при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Оксид азота – важная сигнальная молекула с протективными свойствами, известная как селективный легочный вазодилататор [1]. По физическим свойствам это двухатомный бесцветный газ с коротким периодом полураспада в организме (2–30 сек.), хорошо растворимый в спирте и жирах. Ингаляции ОА дозируются в ppm (parts per million – частей на миллион) и используются с калиброванным газовым оборудованием. За счет наличия непарного электрона (рис. 1) эта молекула является реактивным радикалом, который независимо от наличия рецепторов легко

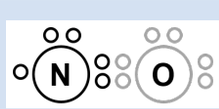


Рисунок 1. Строение молекулы оксида азота
Figure 1. Nitric oxide molecular structure

проникает через биологические мембраны и вступает в реакции с другими веществами, управляя функциями клеток [1, 2].

Оксид азота ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, выступая функциональным регулятором кардиомиоцитов и обусловливая развитие сердечной недостаточности со снижением контрактильности миокарда, связанным с дисметаболизмом оксида азота. Повреждение продукции или нарушенный баланс ОА являются одним из механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем терапия ОА рассматривается как возможность их лечения [3].

Оксид азота также играет значительную роль в воспалении, усиливает адгезию лейкоцитов и повышает проницаемость сосудов. Многие клетки организма (например, эндотелиоциты, фибробласты, гепатоциты) способны к продукции оксида азота. ОА продуцируется ОА-синтазой во время превращения L-аргинина в L-цитруллин (рис. 2). В головном мозге глиальные клетки могут продуцировать ОА в ответ на воспаление, а повышенный уровень ОА может усугублять нейровоспаление, обусловливая гибель нейронов и повреждение ткани мозга [4].

Оксид азота играет ключевую роль во многих биологических процессах, среди которых поддержание сосудистого тонуса и уровня артериального давления, исследован как нейтротрансмиттер, а также как участник процессов коагуляции, иммунного ответа и оксидативных механизмов. ОА синтезируется из L-аргинина тремя разными изоформами фермента NO-синтазы. ОА может вступать в реакцию и с органическими, и с неорганическими молекулами, такими как кислород, супероксид, нуклеиновые кислоты и протеины. ОА оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему двумя путями: непрямым, обеспечивая активацию растворимой гуанилатциклазы, синтез циклического гуанозинмонофосфата и последовательную активацию протеинкиназы, и прямым путем клеточного сигналинга, модулируя функции белков через их нитролизацию и нитрацию [5].

Эффекты ОА как биомедиатора напрямую связаны с его концентрацией. Низкий уровень ОА влияет на жизненный цикл клеток и их пролиферацию, в то время как его высокие концентрации ассоциированы с ингибированием клеточного роста, а также

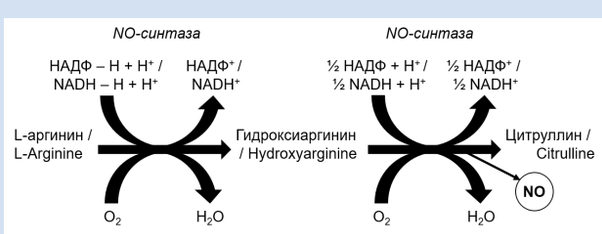


Рисунок 2. Метаболизм оксида азота
Figure 2. Nitric oxide metabolism

с оксидативным и нитрозативным стрессами. Повышение выделения активных форм кислорода, преобразующих ОА в высокотоксичный пероксинитрит, превращает положительные эффекты ОА в негативные. Экспериментально показано повреждающее действие высоких концентраций ОА, опосредованное активацией перекисного окисления липидов и образованием пероксинитрита [6]. Недостаточный уровень продукции ОА также приводит к избыточной вазоконстрикции, адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, провоспалительному и проапоптотическому действию.

Эффекты искусственного кровообращения

В большинстве случаев для выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ) требуется ИК, что может приводить к ишемически-реперфузионному повреждению органов. В основе патогенеза функциональных нарушений миокарда и других органов, имеющих в своей структуре мышечные клетки, лежат нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция, избыточная продукция активных форм кислорода с повреждением мембран клеток, а также дисфункция эндотелия сосудов и клеточных компонентов крови. В связи с этим возникла необходимость совершенствования методов органопротекции при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Одним из методов органопротекции является применение оксида азота, которое может быть реализовано путем введения донаторов ОА, индукторов фермента NO-синтазы или внесения в дыхательный контур ингаляционного ОА. Эффект, оказываемый оксидом азота, зависит от его концентрации. В физиологических дозах ОА выступает в качестве антиоксиданта и способствует вазодилатации [7]. Данные экспериментальных и клинических исследований эффективности периоперационного кондиционирования оксидом азота показали его органопротекторные свойства.

В настоящее время продолжается изучение фундаментальных патофизиологических механизмов реализации органопротективного действия экзогенного ОА в условиях ИК. Хорошо известно, что целостность и функциональная активность клеток во многом зависят от состояния цитоплазматической мембраны. Большинство рецепторов, ионных каналов и транспортеров образовано трансмембранными или связанными с мембранами белками, и их функциональная активность напрямую зависит от липидного состава и структурированности мембранной матрицы [8].

Во время ИК гемодилюция, разрушение форменных элементов крови и связанный с этим гемолиз повышают уровень свободного гемоглобина в периферической крови. Как потенциальный захватчик ОА, свободный гемоглобин обусловливает стремительный спад биодоступности эндогенного

оксида азота в сосудистой системе, что приводит к нарушению тканевой перфузии и органной дисфункции, системной и локальной провоспалительной активации и повреждению, вызванному ишемией-реперфузией [9].

Использование ИК во время кардиохирургических вмешательств существенно влияет на физиологические процессы и может вести к системному воспалительному ответу вследствие активации лейкоцитов и разрушения тромбоцитов, а также к органной дисфункции [1]. Применение ИК также может вызывать гемолиз, гемодилюцию, гипоксическое повреждение органов вследствие синдрома ишемии-реперфузии [8].

В исследовании J. Kolcz и соавт. показано, что при ИК происходит активация процессов перекисного окисления липидов биологических мембран, при которой индуцирующую роль играют свободные радикалы кислорода [9]. Продукты перекисного окисления липидов способны повреждать энергетический аппарат клетки, разобщать сопряженное с дыханием окислительное фосфорилирование, изменять активность мембранных ферментов, увеличивать проницаемость клеточных мембран, нарушать системы клеточной регуляции и клеточного деления, т. е. могут оказывать системное повреждающее воздействие на клетку [1–3]. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как поглотитель кислородных радикалов, поэтому взаимодействие супероксида-аниона и молекул оксида азота возможно путем инактивации потенциально опасных активных форм кислорода. В исследовании Е.Н. Максимович и соавт. изучен характер изменения содержания стабильных метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов – в крови пациентов после АКШ в условиях ИК. Ученые пришли к выводу, что к концу операции у больных снижается уровень метаболитов ОА в плазме крови по сравнению с исходным показателем, а увеличение в течение 5–7 сут после операции в наибольшей степени выражено при применении ОА. В исследовании также показано, что степень выраженности интраоперационного гемолиза влияет на уровень метаболитов ОА в плазме крови, что указывает на зависимость степени выраженности гемолиза от процесса образования и утилизации оксида азота [6].

Применение ОА с целью органопротекции

Открытие роли дисфункции эндотелия легочных сосудов и нарушений синтеза ОА в патогенезе острых и хронических расстройств легочного кровообращения способствовало внедрению применения ингаляционного ОА как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса в практику специалистов анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии [10, 11].

Применение оксида азота для профилактики органного повреждения вследствие синдрома ишемии-реперфузии возможно несколькими путями: внесение в организм источника ОА, внесение активаторов фермента, синтезирующего эндогенный ОА, или добавление в дыхательный контур аппарата ИК непосредственно газообразного ОА. Эффект применяемого оксида азота напрямую зависит от его концентрации в контуре. Доказано токсическое действие высоких концентраций оксида азота, который может активировать перекисное окисление липидов мембран клеток и образовывать токсичные радикалы. В то же время применение ОА в безопасных дозах (до 25 ppm) демонстрирует его антиоксидантные и вазодилатирующие свойства [2].

Также рассмотрены исследования, в которых не предполагалось введение ОА в контур аппарата ИК, при этом описана методика терапии ингаляционным оксидом азота периоперационно. Так, N.J. Koning и соавт. [3] изучена перспектива применения неорганического нитрата, который назначали пациентам перед операцией для органопротекции во время ИК при кардиохирургических процедурах. Проведено одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 82 пациентов, перенесших АКШ в условиях ИК. Пациенты перед операцией получали пероральный препарат нитрата натрия, у них исследованы маркеры ишемии-реперфузии до и через 72 ч после операции. В результате исследования уровень тропонинов и других биомаркеров органного повреждения не различался между исследуемой и контрольной группами. Отмечено, что случаев периоперационного кровотечения среди пациентов, получавших нитраты, было на 18% меньше. Из этого следует, что донаторы оксида азота, назначенные энтерально перед операцией, не являются перспективной моделью органопротекции при ИК во время кардиохирургических вмешательств.

Длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) после операций на сердце может быть связана с критическим снижением биодоступности эндогенного оксида азота у пациентов с исходной эндотелиальной дисфункцией [12]. Показано, что время длительности респираторной поддержки может зависеть от интраоперационного введения ОА. Добавление оксида азота в оксигенатор ИК при коррекции врожденных пороков сердца снижает время послеоперационной респираторной поддержки, улучшает гемодинамику в раннем послеоперационном периоде и уменьшает время пребывания пациентов в ОРИТ. Данные клинические результаты соотносились со снижением уровня провоспалительных цитокинов и маркеров клеточного повреждения легких и миокарда у лиц, перенесших ИК [9].

Эффективность и безопасность терапии ингаляционным оксидом азота, синтезированным из воздуха, у пациентов после кардиохирургиче-

ских операций также изучены А.Е. Баутиным и коллегами. В основной группе пациенты получали ингаляции ОА методом синтеза из атмосферного воздуха с использованием аппарата «АИТ-NO-01», пациенты контрольной группы получали ингаляции ОА из баллона. Авторы пришли к выводу, что у больных с диагностированной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет значимо снизить легочное сосудистое сопротивление и среднее давление в легочной артерии, кроме того, доказана безопасность применения ингаляционного ОА [13].

В исследовании В.В. Пичугина и соавт. изучено влияние комбинированного введения оксида азота и водорода в контур ИК на антиоксидантную активность и органные повреждения при кардиохирургических вмешательствах. 91 пациенту были выполнены операции на сердце в условиях ИК. Части пациентов проводили изолированную подачу ОА в дозе 40 ppm в контур ИК, другим выполняли комбинированную подачу оксида азота (40 ppm) и водорода (1,2 ppm). Отмечено отсутствие послеоперационных осложнений (острой сердечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности и полиорганной недостаточности) у пациентов в группе ОА. Авторы исследования пришли к выводу, что комбинированное применение газообразного оксида азота и водорода во время ИК позволило статистически значимо снизить уровень активации перекисного окисления липидов и агрегации эритроцитов, что обеспечивало более высокий уровень органопротекции при кардиохирургическом вмешательстве, раннюю активизацию пациентов и снижение продолжительности их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [14].

Пульмонопротекция

В аспекте некардиохирургических операций нами проанализированы работы, позволяющие судить об органопротективной роли оксида азота, включенного в дыхательный контур во время операции. Например, в исследовании К.И. Серебрянского и В.Ф. Ли для оценки различий до и после использования оксида азота применялся индекс оксигенации (PaO2/FiO2). В группе пациентов с оксидом азота наблюдалось увеличение индекса оксигенации в 8 из 10 случаев, в контрольной группе – в 2 из 10. Наибольшее значение это имеет для коморбидных пациентов, что потенциально позволяет увеличить число операбельных пациентов и может косвенно служить доказательством органопротективной функции оксида азота в отношении легких [15].

Оксид азота в детской популяции наиболее исследован в связи с распространенностью его применения при лечении персистирующей легочной гипертензии у новорожденных. Так, в 2021 г. K.S. Gibbons и коллегами проведено мультицентровое рандомизированное исследование 1 320 пациентов детской популяции, перенесших операции на сердце в условиях ИК. В исследование были включены дети в возрасте с 6 нед., оперированные по поводу различных ВПС (тетрада Фалло, двойной правый желудочек, стеноз или атрезия легочной артерии, коарктация аорты, гипоплазия аорты, персистирующий открытый артериальный проток и др.). Оценивая количество дней, проведенных пациентами в ОРИТ и на ИВЛ, авторы пришли к выводу, что у детей до 2 лет использование оксида азота в дозе 20 ppm при добавлении его в ИК значительно не влияло на снижение длительности послеоперационной ИВЛ. Эти данные подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований, посвященных органопротективным свойствам оксида азота при кардиохирургических операциях [16].

В то же время в метаанализе рандомизированных клинических исследований [11], проведенном F. Xu и W. Li, показано, что применение оксида азота при ИК во время вмешательств на сердце снижает количество дней на ИВЛ в послеоперационном периоде у детей, что можно расценивать как изолированный органопротективный эффект в отношении легких. Все эти данные указывают на необходимость дальнейшей оценки пульмонопротективного действия оксида азота [17].

В российском исследовании, проведенном под руководством В.В. Пичугина, также выполнена оценка эффективности новой технологии применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких. В исследование были включены 90 пациентов, которым выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные процедуры в условиях ИК и фармакохолодовой кардиоплегии. Часть больных получали ингаляцию ОА в дозе 20 ppm до и после ИК; части пациентов ингаляцию оксида азота выполняли в течение всей операции, при этом во время ИК проводили перфузию легочной артерии и вентиляцию легких. При использовании ингаляционного ОА отмечено статистически значимое снижение частоты развития легочной дисфункции, острой дыхательной недостаточности, а также уменьшение времени активизации больных после операции. Авторы исследования пришли к выводу, что разработанная технология применения ингаляционного ОА при операциях с ИК позволяет достичь клинически выраженного защитного эффекта в отношении сердца и легких. Эффективность защитного действия ОА зависит от длительности его применения и наиболее выражена при использовании во время всей операции, включая период ИК [18].

В метаанализе M. Abouzid и коллег, проанализировавших 17 исследований с совокупным участием 2 897 пациентов, получавших ОА во время ИК при кардиохирургических операциях, не отмечено преимущества использования ОА относительно смертности или длительности ИК, однако определено его положительное воздействие на длительность пребывания пациентов в ОРИТ. Анализ подгрупп показал, что у детей применение оксида азота снижало длительность послеоперационной ИВЛ [19].

В других работах показаны значимые положительные эффекты ингаляционного оксида азота во время ИК при отдельных процедурах. Например, в исследовании J. Kolcz и соавт. изучено влияние ОА при операции Фонтена с использованием ИК у 115 пациентов с унилатеральным желудочком. Оценен уровень различных маркеров стрессового ответа и воспаления. Показано, что лица, получавшие ОА во время ИК, имели значительно меньшее время респираторной поддержки по сравнению с пациентами без использования оксида. Их пребывание в ОРИТ также было короче, кроме того, отмечен более низкий уровень давления в легочной артерии после прекращения ИК. Пациенты из группы оксида азота также имели более низкий уровень лактата и глюкозы плазмы после отключения ИК, анализ плазменных факторов иммунитета показал значительно большую концентрацию ИЛ-10 и более низкую концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1-бета, пентраксина, матричной металлопротеиназы 8, тропонина I, КФК-МВ и инсулина в группе оксида, что является доказательством того, что добавление оксида азота может иметь терапевтическое применение [9].

Нефро- и гепатопротекция

Ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством острое почечное повреждение (ОПП) является распространенным и серьезным осложнением и закономерно ведет к увеличению общей заболеваемости и смертности в этой популяции пациентов. Механизмы почечного повреждения включают нарушения кислотно-щелочного и электролитного гомеостаза, уремию, а также перегрузку объемом из-за задержки соли и воды. Развитие ОПП у пациентов в послеоперационном периоде приводит к инфекционным осложнениям, увеличению продолжительности госпитализации и пребывания в ОРИТ. Отдаленные исходы ОПП увеличивают риски развития хронической болезни почек, отторжения трансплантата и смертности вне зависимости от того, восстановилась ли почечная функция после выписки больного из стационара [7, 8]. У пациентов, перенесших ОПП после кардиохирургических операций, отмечается повышенная частота сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда) и цереброваскулярных (острые нарушения мозгового кровообращения) осложнений. Н.О. Каменщиковым и коллегами проведена интраоперационная терапия ОА в дозе 80 ppm, далее – в течение 6 ч после операции. Подключение ОА выполнено сразу после интубации пациента через дыхательный контур наркозно-дыхательного аппарата на протяжении всей операции с последующей доставкой ОА через оксигенатор аппарата ИК, а после прекращения ИК – через контур наркозно-дыхательного аппарата до окончания операции, а также в течение 6 ч после через дыхательный контур аппарата ИВЛ. По рекомендации авторов, терапия ОА должна проводиться в условиях мониторинга уровня метгемоглобина, концентрация которого должна поддерживаться на уровне < 5% [20].

По данным другого исследования, ОПП в послеоперационном периоде диагностируется у 30–52% больных, при этом от 2 до 5% пациентов требуется проведение заместительной почечной терапии. Даже рутинные в настоящее время АКШ могут сопровождаться развитием ОПП в 54% случаев [21], а при определенных типах вмешательств (мультиклапанная хирургия, реконструктивные вмешательства на аорте) частота ОПП может возрастать до 70% с потребностью в заместительной почечной терапии в 16% случаев [22].

В исследовании А.М. Бойко и соавт. показано, что предлагаемая методика терапии ОА при моделировании ИК и циркуляторного ареста в эксперименте безопасна и ассоциирована со снижением маркеров повреждения и выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения [23].

В исследовании М.А. Тё и соавт., включавшем моделирование условий ИК на баранах, оценено влияние периоперационной доставки ОА с помощью аппарата «Тианокс» на митохондриальное повреждение почек. Безопасность метода доставки ОА по предложенной методике оценивали по концентрации диоксида азота на вдохе и уровню метгемоглобина. Эффективность доставки оксида азота определена по уровню его стабильных метаболитов в крови. В результате исследователи пришли к выводу, что плазмохимический синтез ОА является безопасной технологией и применение полученного ОА на фоне ИК приводит к снижению выраженности митохондриальной дисфункции в паренхиме почек [24].

В работе A.M. Radovskiy и соавт. также изучено влияние ОА, добавленного к газу оксигенатора во время ИК, на печень и почки в эксперименте на свиньях. Доза ОА в группе эксперимента составила 100 ppm, животные группы контроля не получали ОА. Оценивались уровни АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина, нейтрофил-желатиназы ассоциированного липокалина (NGAL), СКФ – до операции и после отлучения от ИК. Кроме того, проведено

патоморфологическое исследование тканей печени и почек. По результатам исследования, в группе ОА значимо увеличились уровни трансаминаз и креатинина, что отражает положительные нефро- и гепатопротективные эффекты добавления ОА в контур ИК [25].

В исследовании S. Vang и соавт. показаны органопротективные свойства применения ОА относительно почек при ИК во время вмешательств на сердце. В исследуемой группе из 96 взрослых пациентов добавляли оксид азота в дозе 40 ppm в контур ИК, лабораторные показатели сравнивали с результатами пациентов контрольной группы, получавших плацебо; оценивали шкалы ОПП, темп диуреза, концентрации метгемоглобина и оксида азота, параметры гемодинамики, маркеры системного воспаления. Частота развития послеоперационного ОПП составила 20,8% в группе с оксидом азота против 41,6% в контрольной группе, что отражает нефропротективные свойства применения ОА при ИК [26].

Кардиопротекция

После АКШ в условиях ИК развивается реперфузионный синдром в ишемизированном сердце, основным патогенетическим механизмом которого является окислительный стресс [26]. В исследовании О.Л. Барбараш и коллег, включавшем 680 госпитализированных пациентов, летальный исход при выполнении АКШ зарегистрирован в 2,10% случаев, при этом послеоперационные осложнения (например, острый инфаркт миокарда, синдром полиорганной недостаточности, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ремедиастинотомия) развились у 22,4% больных. Наибольшее число осложнений зарегистрировано в группе сочетания АКШ с другими хирургическими вмешательствами по сравнению с изолированным вмешательством. Факторами, определившими вероятность развития неблагоприятных госпитальных исходов при выполнении АКШ, стали возраст пациентов (≥ 61 года), выполнение сочетанных вмешательств, а также использование ИК [27].

Данные о применении оксида азота у новорожденных для интраоперационной защиты органов при проведении ИК ограничены. Новорожденные, оперированные по поводу врожденного порока сердца (операция Норвуда), находятся в группе риска развития синдрома ишемии-реперфузии в связи с незрелостью органов и тканей. В исследовании C. Elzein и соавт. рассматривались кардиопротективные свойства ОА в отношении ишемически-реперфузионных повреждений миокарда при ИК во время операции Норвуда. Пациенты контрольной группы получали плацебо, пациенты исследуемой группы – оксид азота в оксигенатор контура аппарата ИК. Были исследованы маркеры ишеми-реперфузии после отлучения от ИК перед ультрафильтрацией, после модифицированной ультрафильтрации и через 12 и 24 ч после операции. По результатам исследования, уровень тропонина был ниже в группе после ультрафильтрации и значимо снизился после модифицированной ультрафильтрации. Между обследованными группами не было различий в уровне инотропной поддержки, времени экстубации и нахождения в ОРИТ, длительности госпитализации. Авторы исследования пришли к выводу, что системное использование оксида азота при операции Норвуда оказывает кардиопротективное действие [28].

V. Eljezi и соавт. применяли ингаляции ОА через лицевую маску перед индукцией анестезии у пациентов с легочной гипертензией при операциях на сердце в условиях ИК, давление в легочной артерии измеряли с помощью катетера Свана – Ганца и трансторакальной эхокардиографии. Авторами определено, что ингаляции оксида азота снижают уровень легочной гипертензии по сравнению с ингаляцией атмосферным воздухом и чистым кислородом, но не улучшают оксигенацию артериальной крови. Исследователи определили, что назначение ингаляций оксида азота – безопасный и эффективный метод снижения выраженности легочной гипертензии [29].

Кислород и гипероксия во время ИК влияют на системное сосудистое сопротивление и потребление кислорода периферическими тканями. В исследовании J.M. Toomasian и соавт. проанализировано влияние оксида азота на развитие системного воспалительного ответа после ИК при моделировании операций на сердце у животных: ОА добавляли в газовую смесь мембранного оксигенатора с поверхностью газ/кровь, аналогично таковой с ИК при кардиотомии. Установлено, что добавление ОА в дозе 500 ppm к промывному газу оксигенатора снижает выраженность системного воспалительного ответа с уменьшением деструкции тромбоцитов и выраженности CD11b на гранулоцитах (маркер активации лейкоцитов) [30].

Терапия легочной гипертензии

Наличие легочной гипертензии при проведении кардиохирургических операций ассоциировано с высокой морбидностью и смертностью. Ингаляции оксида азота, исходя из его вышеописанных функций в сердечно-сосудистой системе, служат селективным легочным вазодилататором и имеют другие потенциальные внелегочные защитные функции.

Так как оксид азота является ключевой биомолекулой в гомеостазе сердечно-сосудистой системы, нарушения его обмена сопутствуют многим сердечно-сосудистым заболеваниям и могут быть связаны со снижением его продукции и биодоступности или с его избытком. Патогенез различных

типов легочной гипертензии, в частности легочной артериальной гипертензии, изучен неполностью, но в некоторых исследованиях в качестве возможных механизмов ее развития отмечены нарушение вазоконстрикции и вазодилатации, пролиферации и антипролиферации. Избыток ОА в основном возникает во время воспаления, индуцируя различное влияние на сосудистый гомеостаз. Доказано, что снижение уровня ОА ведет к эндотелиальной дисфункции [31].

В легочном эндотелии повреждения в основном обусловлены ростом давления в легочной артерии и вазоконстрикцией вследствие активации ассоциированных с гипоксией факторов транскрипции, которые могут регулировать метаболизм митохондрий гладкомышечных клеток легочной артерии, что ведет к пролиферации клеток и сосудистому ремоделированию. В исследовании T. Nakane и соавт. изучалось влияние применения ингаляционного оксида азота на исходы у пациентов с легочной гипертензией, перенесших операции на клапанах сердца в условиях ИК [21]. Больные получали ОА во время отлучения от ИК. Авторами оценены интраоперационные изменения гемодинамики и степень тяжести послеоперационной полиорганной дисфункции. Установлено, что применение ингаляционного ОА снижает выраженность легочной гипертензии и улучшает функции дыхательной системы, почек и свертывающей системы крови после операций на клапанах сердца в условиях ИК у взрослых пациентов.

Нейропротекция

Проведение кардиохирургических операций с ИК часто ассоциировано с послеоперационной церебральной недостаточностью, которая может варьировать от когнитивной дисфункции разной степени до нарушений мозгового кровообращения и прогрессирующего угнетения [32]. Из-за гипоперфузии, возникновения макро- и микрооэмболов в сочетании с системным воспалительным ответом может развиваться церебральная ишемия, что подчеркивает необходимость изучения перспектив нейропротекции во время ИК.

ОА производится двумя формами фермента ОА-синтазы – нейрональной и эндотелиальной. При развитии нейровоспаления ОА работает как вазодилататор и увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, а также повышает проницаемость сосудистой стенки, обеспечивая миграцию лейкоцитов во внесосудистое пространство. Постоянная высокая концентрация ОА может быть губительна для клеток, включая патологический путь С-нитрозилирования белков, что вызывает митохондриальную дисфункцию. Реактогенные виды азота могут повышать оксидативный стресс и вести к апоптозу и ингибированию процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза, компрометируя клеточное дыхание. В ЦНС нейроны очень чувствительны к ОА-индуцированному повреждению клеток, что ведет к различным патологическим процессам. ОА продуцируется ОА-синтетазами из аминокислоты L-аргинина. L-аргинин может также служить субстратом для аргиназ и вести к продукции метаболитов, некоторые из которых являются эндогенными ингибиторами ОА-синтетазы и могут обусловливать эндотелиальную дисфункцию. Исследователи пришли к выводу, что метаболизм L-аргинина напрямую связан с продукцией ОА и нарушения его метаболизма могут вести к патологическим последствиям при острых неврологических заболеваниях (например, при субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговых травмах, аневризмах). Метаболизм ОА и L-аргинина является важным звеном в патогенезе различных критических состояний [4, 32].

В исследовании D. Linardi и соавт. изучены эффекты гипотермической остановки кровообращения на крысах, которым во время операций на дуге аорты проводили селективную антеградную церебральную перфузию, добавляя оксид азота в газовую смесь оксигенатора. В результате микроскопического исследования гистологических препаратов головного мозга животных показано, что признаки нейровоспаления и апоптоза нервных клеток были ниже в группе с применением оксида азота. Сделан вывод о том, что ОА обладает нейропротективными свойствами, снижая нейровоспаление и оптимизируя доставку кислорода к тканям головного мозга [33].

В исследовании M. Kajimoto и коллег изучена способность ингаляционного ОА уменьшать повреждение и активацию микроглии в свином гиппокампе после глубокого гипотермического циркуляторного ареста. Авторы предположили, что дисрегуляция в работе локальных ОА-синтаз возникает во время ишемии и реперфузии, ассоциированных с ИК, глубокого гипотермического циркуляторного ареста и реперфузии. Быстрые колебания уровня оксида азота у новорожденных и детей раннего возраста могут вносить вклад в вызванную системным воспалением активацию микроглии и дегенерацию нейронов после таких операций, что приводит к последующей когнитивной дисфункции [34].

Исследователи заключили, что применение ингаляционного ОА снижает нейрональную дегенерацию и активацию микроглии в гиппокампе экспериментальных животных после циркуляторного ареста. Это позволяет предположить, что ингаляционный ОА способен снижать проявления нейровоспаления, что в перспективе может обосновать применение его как возможного метода нейропротекции у новорожденных и детей, которым необхо-

димо выполнение кардиохирургических операций с гипотермической остановкой кровообращения.

Существует также исследование применения ингаляционного ОА для коррекции когнитивных нарушений вследствие острых и хронических неврологических заболеваний у взрослых пациентов [35]. Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при хронических цереброваскулярных заболеваниях и сопровождается усилением образования свободных радикалов и снижением уровня эндогенного оксида азота [36].

Скорость диффузии оксида азота ограничена быстрым поглощением его оксигемоглобином, следовательно, действие ОА реализуется локально внутри ткани из-за его ограниченного периода полураспада и расстояния диффузии. Он в основном вырабатывается в результате преобразования L-аргинина и кислорода в оксид азота (см. рис. 1) с помощью NOS. NOS содержит три разные изоформы, включая эндотелиальные, нейрональные и кальций-независимые ОА-синтазы, которые реализуют различные эффекты оксида азота [36, 37]. Эндотелиальные и нейрональные ОА-синтазы постоянно находятся в цитоплазме клеток, а кальций-зависимая ОА-синтаза активизируется при воздействии различных провоцирующих факторов, например провоспалительных цитокинов. В физиологических условиях эндотелиальная ОА-синтаза в основном активируется для выработки низких концентраций ОА (менее 10 нмоль/л) для поддержания гемодинамики. Напротив, нейрональная и кальций-зависимая ОА-синтазы, активируемые патологическими стимулами, ведут к повышению концентрации оксида азота, вызывая повреждение тканей. На ранней стадии церебральной ишемии вследствие транзиторной гипоперфузии эндотелиальная ОА-синтаза активируется для выработки небольшого количества оксида азота, который опосредует расширение сосудов и защищает сосудистую сеть головного мозга [37].

В условиях гипоксии и гипоперфузии происходит быстрое накопление продукта обмена веществ – глутамата, который активирует кальциевые каналы, повышая уровень кальций-зависимых ОА-синтетаз с продукцией большого объема оксида азота. Во время реперфузионного повреждения экспрессия ОА-синтазы повышается, что приводит к чрезмерному накоплению нейротоксичного ОА, способствующего прогрессированию воспаления, гибели клеток и повреждению гематоэнцефалического барьера, что в конечном итоге приводит к ишемически-реперфузионному повреждению мозга. По сравнению с эндогенным экзогенный оксид азота, продуцируемый различными донорами оксида азота или получаемый с помощью его ингаляции, улучшает состояние головного мозга при ишемически-реперфузионном поражении, защищая мозг от эндогенного нейротоксичного ОА. Применение оксида азота может оказать защитное действие за счет подавления процессов перекисного окисления липидов, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза, что в перспективе профилактирует когнитивную дисфункцию [6, 10, 37].

Также в литературе представлены работы по изучению органопротективной функции ОА в лечении пациентов некардиохирургического профиля. В исследовании Ю.А. Старчиной и соавт. показан положительный эффект применения ингаляционного оксида азота в виде коротких курсов ингаляционной терапии на когнитивные функции, эмоциональное состояние и сон у пациентов с умеренной когнитивной дисфункцией, что позволяет косвенно судить о его нейропротективных свойствах [35].

Таким образом, терапия оксидом азота может быть рассмотрена как способ лечения состояний, связанных с нейровоспалением, обусловленным применением ИК при кардиохирургических вмешательствах у разных популяций пациентов.

Заключение

Периоперационное применение оксида азота может быть перспективным методом кардио-, нефро- и нейропротекции при кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения у разных популяций пациентов. Приведенные в обзоре литературные данные демонстрируют актуальность проблемы органопротекции при искусственном кровообращении и необходимость дальнейшего исследования роли ингаляционного оксида азота в нивелировании негативного действия искусственного кровообращения у лиц кардиохирургического профиля.

Конфликт интересов

А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца», при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты» (№ государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2).

Информация об авторах

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов, научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, старший преподаватель научно-образовательного отдела, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Information Form

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ivkin Artem A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Anesthesiologist, Intensive Care Physician at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Affairs, Leading Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases. Angiology. 2021; 72 (5): 411-425. doi: 10.1177/0003319720979243

2. Реброва Т.Ю., Подоксенов Ю.К., Афанасьев С.А., Каменщиков Н.О., Корепанов В.А., Дьякова М.Л. Эффекты оксида азота на микровязкость и полярность мембран эритроцитов при оперативном вмешательстве на сердце в эксперименте. Сибирский научный медицинский журнал. 2023; 43 (6): 101-107. doi: 10.18699/SSMJ20230612

3. Koning N.J., Atasever B., Vonk A.B., Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014; 28 (5): 1331-1340. doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.009

4. Mader M.M., Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. Neural Regen Res. 2022; 17 (7): 1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.327331

5. Villarreal E.G., Aiello S., Evey L.W., Flores S., Loomba R.S. Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. Cardiol Young. 2020; 30 (8): 1151-1156. doi: 10.1017/S1047951120001717

6. Максимович Е.Н., Пронько Т.П., Гуляй И.Э., Снежицкий В.А. Уровень NO после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Проблемы здоровья и экологии. 2019; 62 (4): 48-52. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9

7. Ltaief Z., Ben-Hamouda N., Rancati V., Gunga Z., Marcucci C., Kirsch M., Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. J Clin Med. 2022; 11 (21): 6407. doi: 10.3390/jcm11216407

8. Saha B.K., Burns S.L. The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. Am J Med Sci. 2020; 360 (4): 329-337. doi: 10.1016/j.amjms.2020.06.007

9. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. J Intensive Care. 2022; 10 (1): 48. doi: 1186/s40560-022-00639-y

10. Eriksson K.E., Eidhagen F., Liska J., Franco-Cereceda A., Lundberg J.O., Weitzberg E. Effects of inorganic nitrate on ischaemia-reperfusion injury after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2021; 127 (4): 547-555. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.046

11. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С., Пичугин В.В., Домнин С.Е. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. В: Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии. Материалы научно-образовательной конференции, Санкт-Петербург; 2018. С. 4-9.

12. Пичугин В.В., Вайдхас К., Домнин С.Е., Гамзаев А.Б., Медведев А.П., Чигинев В.А. Первый опыт клинического применения нового аппарата для ингаляционной NO-терапии в кардиохирургии. Медицинский альманах. 2018; 55 (4): 169-174. doi: 10.18699/SSMJ20230612

13. Баутин А.Е., Селемир В.Д., Шафикова А.И., Афанасьева К.Ю., Курскова Е.С., Этин В.Л., Маричев А.О., Ташханов Д.М., Рубинчик В.Е., Кашеринов И.Ю., Морозов К.А., Никифоров В.Г., Бикташева Л.З., Ахимов П.С., Буранов С.Н., Карелин В.И., Ширшин А.С., Валуева Ю.В., Пичугин В.В. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Трансляционная медицина. 2021; 8 (1): 38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50

14. Пичугин В.В., Дерюгина А.В., Домнин С.Е., Ширшин А.С., Федоров С.А., Буранов С.Н., Журко С.А., Рязанов М.В., Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д. Комбинированное введение оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур искусственного кровообращения как метод органопротекции при операциях на сердце. Современные технологии в медицине. 2023; 15 (5): 15-23. doi: 10.17691/stm2023.15.5.02

15. Серебрянский К.И., Ли В.Ф. Оценка клинической эффективности ингаляционного оксида азота, синтезированного из атмосферного воздуха, в условиях торакального хирургического вмешательства на легочной ткани. Медицинский альянс. 2022; 10 (4): 27-32. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-27-32

16. Gibbons K.S., Schlapbach L.J., Horton S.B., Long D.A., Beca J., Erickson S., Festa M., d'Udekem Y., Alphonso N., Winlaw D., Johnson K., Delzoppo C., van Loon K., Gannon B., Fooken J., Blumenthal A., Young P.J., Butt W., Schibler A.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). Statistical analysis plan for the NITric oxide during cardiopulmonary bypass to improve Recovery in Infants with Congenital heart defects (NITRIC) trial. Crit Care Resusc. 2023; 23 (1): 47-58. doi: 10.51893/2021.1.OA4

17. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials. Heliyon. 2023; 9 (8): e19007. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007

18. Пичугин В.В., Сейфетдинов И.Р., Рязанов М.В., Домнин С.Е., Гамзаев А.Б., Чигинев В.А., Бобер В.В., Медведев А.П. Новая технология применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких при операциях с искусственным кровообращением. Современные технологии в медицине. 2020; 12 (5): 28-36. doi: 10.17691/stm2020.12.5.03

19. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., Rzk F.M., Ismeal A.A.A., Hendawy M., Tanashat M., Elnagar M., Daoud N., Ramadan A. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. Eur J Clin Pharmacol. 2023; 79 (11): 1425-1442. doi: 10.1007/s00228-023-03554-9

20. Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения общего почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах. Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2023. 28 с.

21. Nakane T., Esaki J., Ueda R., Honda M., Okabayashi H. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2021; 69 (12): 1519-1526. doi: 10.1007/s11748-021-01651-z

22. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198 (10): 1279-1287. doi: 10.1164/rccm.201710-2150OC

23. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте. Фундаментальная и клиническая медицина. 2023; 8 (3): 18-25. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25

24. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2023; 4: 176-184. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184

25. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Y., Artyukhina Z.E., Murashova L.A., Zinserling V.A. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. Pathophysiology. 2023; 30 (4): 484-504. doi: 10.3390/pathophysiology30040037

26. Vang S., Cochran P., Sebastian Domingo J., Krick S., Barnes J.W. The Glycobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Metabolites. 2022; 12 (4): 316. doi: 10.3390/metabo12040316

27. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (2): 58-64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64

28. Elzein C., Urbas C., Hughes B., Li Y., Lefaiver C., Ilbawi M., Vricella L. Efficacy of Nitric Oxide Administration in Attenuating Ischemia/Reperfusion Injury During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020; 11 (4): 417-423. doi: 10.1177/2150135120911034

29. Eljezi V., Rochette L., Dualé C., Pereira B., Boby H., Constantin J.M. Inhaled nitric oxide before induction of anesthesia in patients with pulmonary hypertension. Ann Card Anaesth. 2021; 24 (4): 452-457. doi: 10.4103/aca.ACA_82_20

30. Toomasian J.M., Jeakle M.M.P., Langley M.W., Poling C.J., Lautner G., Lautner-Csorba O., Meyerhoff M.M., Carr B.J.D., Rojas-Pena A., Haft J.W., Bartlett R.H. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. ASAIO J. 2020; 66 (7): 818-824. doi: 10.1097/MAT.0000000000001057

31. Mullin C.J., Ventetuolo C.E. Critical Care Management of the Patient with Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med. 2021; 42 (1): 155-165. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.009

32. Ignarro L.J. Nitric oxide is not just blowing in the wind. Br J Pharmacol. 2019; 176 (2): 131-134. doi: 10.1111/bph.14540

33. Linardi D., Mani R., Murari A., Dolci S., Mannino L., Decimo I., Tessari M., Martinazzi S., Gottin L., Luciani G.B., Faggian G., Rungatscher A. Nitric Oxide in Selective Cerebral Perfusion Could Enhance Neuroprotection During Aortic Arch Surgery. Front Cardiovasc Med. 2022; 8: 772065. doi: 10.3389/fcvm.2021.772065

34. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J.R., Charette K.A.,

Nelson B.R., Portman M.A. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021; 161 (6): e485-e498. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075

35. Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023; 15 (6): 64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

36. Miyazaki Y., Ichinose F. Nitric Oxide in Post-cardiac Arrest Syndrome. J Cardiovasc Pharmacol. 2020; 75 (6): 508-515. doi: 10.1097/FJC.0000000000000765

37. Hinton M., Thliveris J.A., Hatch G.M., Dakshinamurti S. Nitric oxide augments signaling for contraction in hypoxic pulmonary arterial smooth muscle-Implications for hypoxic pulmonary hypertension. Front Physiol. 2023; 14: 1144574. doi: 10.3389/fphys.2023.1144574

REFERENCES

1. Infante T., Costa D., Napoli C. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases. Angiology. 2021; 72 (5): 411-425. doi: 10.1177/0003319720979243

2. Rebrova T.Yu., Podoksenov Yu.K., Afanasiev S.A., Kamenshchikov N.O., Korepanov V.A., Diakova M.L. Effects of nitric oxide on microviscosity and polarity of erythrocyte membranes in experiment. Siberian Scientific Medical Journal. 2023; 43 (6): 101-107. doi: 10.18699/SSMJ20230612 (In Russian)

3. Koning N.J., Atasever B., Vonk A.B., Boer C. Changes in microcirculatory perfusion and oxygenation during cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2014; 28 (5): 1331-1340. doi: 10.1053/j.jvca.2013.04.009

4. Mader M.M., Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. Neural Regen Res. 2022; 17 (7): 1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.327331

5. Villarreal E.G., Aiello S., Evey L.W., Flores S., Loomba R.S. Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass. Cardiol Young. 2020; 30 (8): 1151-1156. doi: 10.1017/S1047951120001717

6. Maksimovich E.N., Pronko T.P., Guliay I.E., Snezhitsky V.A. The NO Level after Coronary Artery Bypass Graft under the Conditions of Artificial Circulation. Health and Ecology Issues. 2019; 62 (4): 48-52. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-9 (In Russian)

7. Ltaief Z., Ben-Hamouda N., Rancati V., Gunga Z., Marcucci C., Kirsch M., Liaudet L. Vasoplegic Syndrome after Cardiopulmonary Bypass in Cardiovascular Surgery: Pathophysiology and Management in Critical Care. J Clin Med. 2022; 11 (21): 6407. doi: 10.3390/jcm11216407

8. Saha B.K., Burns S.L. The Story of Nitric Oxide, Sepsis and Methylene Blue: A Comprehensive Pathophysiologic Review. Am J Med Sci. 2020; 360 (4): 329-337. doi: 10.1016/j.amjms.2020.06.007

9. Kolcz J., Karnas E., Madeja Z., Zuba-Surma E.K. The cardioprotective and anti-inflammatory effect of inhaled nitric oxide during Fontan surgery in patients with single ventricle congenital heart defects: a prospective randomized study. J Intensive Care. 2022; 10 (1): 48. doi: 1186/s40560-022-00639-y

10. Eriksson K.E., Eidhagen F., Liska J., Franco-Cereceda A., Lundberg J.O., Weitzberg E. Effects of inorganic nitrate on ischaemia-reperfusion injury after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2021; 127 (4): 547-555. doi: 10.1016/j.bja.2021.06.046

11. Buranov S.N., Karelin V.I., Selemir V.D., SHirshin A.S., Pichugin V.V., Domnin S.E. Apparat ingalyatsionnoj terapii oksidom azota «Tianoks» i pervyj opyt ego klinicheskogo primeneniya v kardiokhirurgii. In: Materialy nauchno-obrazovatel'noj konferencii «Aktual'nye voprosy i innovacionnye tekhnologii v anesteziologii i reanimatologii», Sankt-Peterburg; 2018. p. 4-9. (In Russian)

12. Pichugin V.V., Vaidkhas K., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Medvedev A.P., Chiginev V.A. The first experience of clinical application of a new device for inhalation NO-therapy in cardiac surgery. Medical almanac. 2018; 55 (4): 169-174. doi: 10.18699/SSMJ20230612 (In Russian)

13. Bautin A.E., Selemir V.D., Shafikova A.I., Afanasyeva K.Yu., Kurskova E.S., Etin V.L., Marichev A.O., Tashkhanov D.M., Rubinchik V.E., Kasherininov I.Yu., Morozov K.A., Nikiforov V.G., Biktasheva L.Z., Akhimov P.S., Buranov S.N., Karelin V.I., Shirshin A.S., Valueva Yu.V., Pichugin V.V. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. Translational Medicine. 2021; 8 (1): 38-50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 (In Russian)

14. Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Danilova D.A., Brichkin Yu.D. Combined administration of nitric oxide and hydrogen into extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass as a method of organ protection during cardiac surgery. Sovremennye tehnologii v medicine. 2023; 15 (5): 15-23. doi: 10.17691/stm2023.15.5.02 (In Russian)

15. Serebryansky K., Lee V. Evaluation of the clinical efficacy of inhaled nitric oxide synthesized from natural air in conditions of thoracic surgical intervention on the lung tissue. Medical Alliance. 2022; 10 (4): 27-32. doi: 10.36422/23076348-2022-10-4-27-32 (In Russian)

16. Gibbons K.S., Schlapbach L.J., Horton S.B., Long D.A., Beca J., Erickson S., Festa M., d'Udekem Y., Alphonso N., Winlaw D., Johnson K., Delzoppo C., van Loon K., Gannon B., Fooken J., Blumenthal A., Young P.J., Butt W., Schibler A.; NITRIC Study Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZICS CTG), and the ANZICS Paediatric Study Group (PSG). Statistical analysis plan for the NITric oxide during cardiopulmonary bypass to improve Recovery in Infants with Congenital heart defects (NITRIC) trial. Crit Care Resusc. 2023; 23 (1): 47-58. doi: 10.51893/2021.1.OA4

17. Xu F., Li W. Delivery exogenous nitric oxide via cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery reduces the duration of postoperative mechanical ventilation-A meta-analysis of randomized controlled trials. Heliyon. 2023; 9 (8): e19007. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19007

18. Pichugin V.V., Seyfetdinov I.R., Ryazanov M.V., Domnin S.E., Gamzaev A.B., Chiginev V.A., Bober V.V., Medvedev A.P. New technology for the use of inhaled nitric oxide to protect the heart and lungs during operations with cardiopulmonary bypass. Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12 (5): 28-36. doi: 10.17691/stm2020.12.5.03 (In Russian)

19. Abouzid M., Roshdy Y., Daniel J.M., Rzk F.M., Ismeal A.A.A., Hendawy M., Tanashat M., Elnagar M., Daoud N., Ramadan A. The beneficial use of nitric oxide during cardiopulmonary bypass on postoperative outcomes in children and adult patients: a systematic review and meta-analysis of 2897 patients. Eur J Clin Pharmacol. 2023; 79 (11): 1425-1442. doi: 10.1007/s00228-023-03554-9

20. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N. Perioperacionnoe kondicionirovanie oksidom azota dlya predotvrashcheniya obshchego pochechnogo povrezhdeniya pri kardiohirurgicheskih vmeshatel'stvah. Tomsk : NII kardiologii, Tomskij NIMC, 2023. 28 p. (In Russian)

21. Nakane T., Esaki J., Ueda R., Honda M., Okabayashi H. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. Gen Thorac

Cardiovasc Surg. 2021; 69 (12): 1519-1526. doi: 10.1007/s11748-021-01651-z

22. Lei C., Berra L., Rezoagli E., Yu B., Dong H., Yu S., Hou L., Chen M., Chen W., Wang H., Zheng Q., Shen J., Jin Z., Chen T., Zhao R., Christie E., Sabbisetti V.S., Nordio F., Bonventre J.V., Xiong L., Zapol W.M. Nitric Oxide Decreases Acute Kidney Injury and Stage 3 Chronic Kidney Disease after Cardiac Surgery. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198 (10): 1279-1287. doi: 10.1164/rccm.201710-2150OC

23. Boyko A.M., Kamenshchikov N.O., Miroshnichenko A.G., Podoksenov Yu.K., Serebryakova O.N., Dzyuman A.N., Svirko Yu.S., Dymbrylova O.N., Lugovskiy V.A., Diakova M.L., Panfilov D.S., Kozlov B.N. Influence of nitric oxide delivery on kidney damage in experimental model of cardiopulmonary bypass with circulatory arrest. Fundamental and Clinical Medicine. 2023; 8 (3): 18-25. doi: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25 (In Russian)

24. Tyo M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Mukhomedzyanov A.V., Maslov L.N., Kozlov B.N. The effect of nitric oxide donation on the severity of mitochondrial disfunction to the renal tissue in cardiopulmonary bypass simulation: an experimental study. Annals of Critical Care. 2023; 4: 176-184. doi: 10.21320/1818-474X-2023-4-176-184 (In Russian)

25. Radovskiy A.M., Bautin A.E., Marichev A.O., Osovskikh V.V., Semenova N.Y., Artyukhina Z.E., Murashova L.A., Zinserling V.A. NO Addition during Gas Oxygenation Reduces Liver and Kidney Injury during Prolonged Cardiopulmonary Bypass. Pathophysiology. 2023; 30 (4): 484-504. doi: 10.3390/pathophysiology30040037

26. Vang S., Cochran P., Sebastian Domingo J., Krick S., Barnes J.W. The Glycobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. Metabolites. 2022; 12 (4): 316. doi: 10.3390/metabo12040316

27. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (2): 58-64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64 (In Russian)

28. Elzein C., Urbas C., Hughes B., Li Y., Lefaiver C., Ilbawi M., Vricella L. Efficacy of Nitric Oxide Administration in Attenuating Ischemia/Reperfusion Injury During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2020; 11 (4): 417-423. doi: 10.1177/2150135120911034

29. Eljezi V., Rochette L., Dualé C., Pereira B., Boby H., Constantin J.M. Inhaled nitric oxide before induction of anesthesia in patients with pulmonary hypertension. Ann Card Anaesth. 2021; 24 (4): 452-457. doi: 10.4103/aca.ACA_82_20

30. Toomasian J.M., Jeakle M.M.P., Langley M.W., Poling C.J., Lautner G., Lautner-Csorba O., Meyerhoff M.M., Carr B.J.D., Rojas-Pena A., Haft J.W., Bartlett R.H. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation. ASAIO J. 2020; 66 (7): 818-824. doi: 10.1097/MAT.0000000000001057

31. Mullin C.J., Ventetuolo C.E. Critical Care Management of the Patient with Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med. 2021; 42 (1): 155-165. doi: 10.1016/j.ccm.2020.11.009

32. Ignarro L.J. Nitric oxide is not just blowing in the wind. Br J Pharmacol. 2019; 176 (2): 131-134. doi: 10.1111/bph.14540

33. Linardi D., Mani R., Murari A., Dolci S., Mannino L., Decimo I., Tessari M., Martinazzi S., Gottin L., Luciani G.B., Faggian G., Rungatscher A. Nitric Oxide in Selective Cerebral Perfusion Could Enhance Neuroprotection During Aortic Arch Surgery. Front Cardiovasc Med. 2022; 8: 772065. doi: 10.3389/fcvm.2021.772065

34. Kajimoto M., Nuri M., Sleasman J.R., Charette K.A., Nelson B.R., Portman M.A. Inhaled nitric oxide reduces injury and microglia activation in porcine hippocampus after deep hypothermic circulatory arrest. J Thorac Cardiovasc Surg. 2021; 161 (6): e485-e498. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.075

35. Starchina Y.A., Grishina D.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023; 15 (6): 64-70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 (In Russian)

36. Miyazaki Y., Ichinose F. Nitric Oxide in Post-cardiac Arrest Syndrome. J Cardiovasc Pharmacol. 2020; 75 (6): 508-515. doi: 10.1097/FJC.0000000000000765

37. Hinton M., Thliveris J.A., Hatch G.M., Dakshinamurti S. Nitric oxide augments signaling for contraction in hypoxic pulmonary arterial smooth muscle-Implications for hypoxic pulmonary hypertension. Front Physiol. 2023; 14: 1144574. doi: 10.3389/fphys.2023.1144574

Для цитирования: *Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Перспективы применения ингаляционного оксида азота с целью органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения: аналитический обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 217-229. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229*

To cite: *Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Perspectives on using inhaled nitric oxide and its organ protection features in cardiovascular surgeries with cardiopulmonary bypass: a systematic review. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 217-229. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-217-229*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240

РОЛЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ

Д.Л. Шукевич, Т.А. Баев, В.А. Бабков

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

• Нейтрофильные внеклеточные ловушки – неотъемлемая часть реакции макроорганизма на повреждение любой этиологии, значительно влияющая на течение патологического процесса. Несмотря на преимущественно положительное влияние, в ряде случаев при хронических заболеваниях и неотложных состояниях нейтрофильные внеклеточные ловушки и нетоз могут негативно воздействовать на состояние больного, ухудшая прогноз.

• Разработка и применение экстракорпоральных методов лечения гиперактивного нетоза способно стабилизировать общее состояние критического больного.

Резюме

Вклад нейтрофилов в иммунный ответ хорошо изучен. Однако существуют механизмы нейтрофильного ответа, которые в ряде ситуаций способны значимо ухудшать состояние пациента, вследствие чего требуют дополнительного исследования. К таким механизмам относятся образуемые нейтрофилами внеклеточные ловушки (НВЛ), физиологическая и патофизиологическая роль которых последнее время вызывает значительный интерес. В частности, применение искусственного кровообращения может быть одним из триггеров активации нейтрофилов и чрезмерного образования НВЛ – нетоза. Нетоз негативно влияет на исход заболевания за счет усугубления синдрома полиорганной недостаточности и сепсиса. Методы диагностики и коррекции дезадаптационного нетоза у больных в критических состояниях изучены недостаточно. За последние годы разработаны и клинически апробируются устройства для экстракорпорального удаления НВЛ, эффективность которых еще предстоит изучить. **Цель исследования** – систематизация данных о роли НВЛ у пациентов кардиохирургического профиля в критических состояниях, выявление корреляции ухудшения динамики заболевания с проявлениями нетоза и определение возможности коррекции заявленных системных нарушений. Данный анализ представляет собой несистематический обзор литературных источников, представленных в зарубежных и российских научных базах данных.

Ключевые слова Нейтрофилы • Внеклеточные нейтрофильные ловушки • Критические состояния • Кардиохирургия • Сердечно-сосудистые заболевания • Экстракорпоральные методы терапии

Поступила в редакцию: *28.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *24.11.2024;* ***принята к печати:*** *20.12.2024*

THE ROLE OF NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL CONDITIONS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS: DIAGNOSTIC AND CORRECTION METHODS

D.L. Shukevich, T.A. Baev, V.A. Babkov

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

Highlights

• Neutrophil extracellular traps (NETs) take a predominant part in the reaction of the macroorganism to damage of any etiology and make a significant contribution during the pathological process.

Для корреспонденции: *Дмитрий Леонидович Шукевич, 746701@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Dmitriy L. Shukevich, 746701@mail.ru; address: 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

However, in many chronic diseases and urgent conditions, NETs and NETosis negatively affect the patient's condition, worsening the prognosis of the outcome.

• The development and application of extracorporeal therapies can help break the vicious circle of NETosis and stabilize the general condition of a critical patient.

Abstract

The role of neutrophils in the immune response has been studied quite well. However, there are mechanisms of neutrophil response that can significantly worsen the patient's condition, thus requiring additional study. Such mechanisms include neutrophil extracellular traps (NETs), the physiological and pathophysiological role of which has recently been of great interest. In particular, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) may be one of the mechanisms of neutrophil activation and excessive NETs–NETosis formation. NETosis negatively affects the outcome of the disease due to the aggravation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and sepsis. The methods of diagnosis and treatment for NETosis in patients in critical condition have not been sufficiently studied. Nevertheless, recently scientists developed and clinically tested devices for extracorporeal removal of NETs, which are of great scientific and practical interest, since the effectiveness of NETs sorption has not been studied yet.

Keywords Neutrophils • Neutrophil extracellular traps • Critical condition • Cardiac surgery • Cardiovascular diseases • Extracorporeal therapies

Received: *28.10.2024;* ***received in revised form:*** *24.11.2024;* ***accepted:*** *20.12.2024*

Список сокращений

АФК – активные формы кислорода
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки
TRALI – острое повреждение легких, связанное с трансфузией

Общая информация о нейтрофилах

Нейтрофилы являются неотъемлемой частью иммунной системы и выполняют важную роль в защите организма. Они относятся к группе лейкоцитов и активно участвуют в формировании иммунного ответа. Главной функцией нейтрофилов является обнаружение и уничтожение патогенных микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы. Этот важный процесс называется фагоцитозом. Нейтрофилы также способны вырабатывать различные химические вещества, такие как цитокины, – они привлекают другие клетки иммунной системы и усиливают иммунный ответ на инфекцию. Одна из особенностей нейтрофилов заключается в их высокой подвижности, благодаря которой они могут проникать в ткани, недоступные для других лейкоцитов.

Нейтрофилы делятся на два типа в зависимости от морфологии ядра – палочкоядерные (незрелые) и сегментоядерные (зрелые). Развитие нейтрофилов контролируется различными цитокинами, особенно G-CSF, GM-CSF, IL-3 и IL-6. В случае воспалительного ответа количество нейтрофилов увеличивается под воздействием цитокинов IL-17 и IL-23. Данный механизм позволяет организму эффективно бороться с инфекцией и обеспечивает его оптимальную защиту [1–3]. Их нормальное содержание в литре крови колеблется от 2–2,5 до 7,5 млрд. В тканях находится основная масса нейтрофилов, лишь 1–2% присутствует в кровотоке. Также в крови здорового человека присутствуют незрелые палочкоядерные нейтрофилы, их количество составляет 0,04–0,3 × 10^9 на литр, что соответствует 1–6% общего числа нейтрофилов [3, 4].

Нейтрофилы обладают способностью выживать в анаэробных условиях, что очень важно для их функционирования. Они используют гликолиз в качестве основного источника энергии, а цикл Кребса и окислительное фосфорилирование – в меньшей степени. Это объясняется наличием небольшого количества митохондрий в данных клетках. Такая особенность позволяет нейтрофилам уничтожать и поглощать бактерии даже в поврежденных тканях [5].

Положительные и негативные свойства НВЛ

Нейтрофилы также обладают другой важной функцией – формирование сети внеклеточных нитей, или экстрацеллюлярных капсул, также известных как нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ).

НВЛ были открыты в 1996 г. в ходе эксперимен-

та по оценке воздействия PMA (форбол 12-миристат 13-ацетат) на нейтрофилы [6]. Нетоз, наряду с фагоцитозом, является еще одним антимикробным механизмом первичного иммунитета. Нетоз заключается в высвобождении НВЛ, которые состоят из модифицированного хроматина ядерной ДНК, инкрустированного бактерицидными белками/ферментами нейтрофильных гранул.

После образования НВЛ возбудители инфекций попадают в ловушку, где подвергаются разрушению. НВЛ играют значимую роль в патогенезе воспалительных процессов многих заболеваний.

НВЛ состоят из хроматина и сериновых протеаз и способны обездвиживать инфекционные агенты, препятствуя распространению патогенных клеток в тканях. Механизм формирования НВЛ удалось расшифровать только в результате длительной работы по визуализации клеток. Взаимодействие с бактериями особым образом активизирует нейтрофил: меняется структура ядра и цитоплазматических гранул клетки. Ядерная мембрана разрушается, гранулы растворяются, компоненты будущей ловушки распределяются по объему клетки. Далее клетка сокращается до тех пор, пока ее мембрана не лопнет, и быстро выбрасывает высокоактивную смесь наружу. Попав во внеклеточное пространство, содержимое клетки формирует своеобразную сеть, в которую попадают бактерии [7]. Различают «суицидальный» нетоз, ассоциированный с высвобождением НВЛ и гибелью клетки, и «витальный», в котором после выброса НВЛ клетка сохраняет способность к миграции и фагоцитозу.

Однако роль НВЛ не является исключительно положительной. НВЛ иммобилизируют возбудителей, также НВЛ участвуют в выработке интерферона с образованием аутоантител к тканям, что может включать механизм аутоиммунного повреждения. Формирование НВЛ может способствовать ухудшению развития ряда заболеваний (например, преэклампсии), а образование НВЛ в кровеносных сосудах может приводить к формированию тромбов, в том числе в коронарных артериях [8].

Для хронических заболеваний характерно органное повреждение активными формами кислорода (АФК), вследствие чего развивается патологический цикл: чрезмерный апоптоз и повышение циркулирующей митохондриальной ДНК – рекрутмент нейтрофилов – активация и выброс НВЛ – повреждение тканей АФК [9]. Такой механизм характерен для хронической сердечной, почечной и печеночной недостаточности, но пусковым механизмом является широкий спектр инфекционных и неинфекционных агентов, приводящих к альтерации ткани [10]. Для сахарного диабета же характерна немного иная роль НВЛ и внеклеточной ДНК. НВЛ участвует в прогрессировании диабетических осложнений. Так, увеличение количества внутриклеточных ионов кальция активирует НАДФН-оксидазу, которая стимулирует выработку АФК. Затем происходит катализация трансляции гистонов и индуцируется деконденсация хроматина с образованием НВЛ. Образование сетей ловушек в конечном итоге приводит к осложнениям, связанным с диабетом, таким как замедленное заживление диабетических ран, диабетическая ретинопатия, диабетическая стопа и атеросклероз [11].

Аналогично в аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, НВЛ играет скорее негативную роль, чем положительную. Поскольку основой патогенеза у этих заболеваний является образование аутоантител на аутоантигены, которыми могут быть как белки различных органных тканей, так и гистоны и внеклеточная ДНК. Следует отметить, что в некоторых лабораторных исследованиях определена взаимосвязь интенсивности почечного повреждения при системной красной волчанки у больных с высокими уровнями НВЛ и пониженными концентрациями ферментов (ДНКаза, эластаза и др.) [10, 12, 13].

Роль НВЛ в развитии острой и хронической сердечной недостаточности

На данный момент заболевания сердечно-сосудистой системы являются лидирующей причиной смертности населения РФ [14].

Широко распространенные среди больных нозологии, считающиеся предвестниками развития хронической сердечной недостаточности, такие как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и гипертоническая болезнь, имеют тесную связь с нетозом [15–17].

В активации нетоза при поражениях сердечно-сосудистой системы важная роль принадлежит клеточным рецепторам. В инициации апоптоза нейтрофилов принимают участие рецепторы семейства TLR. Активация этих рецепторов позволяет нейтрофилам инициировать процесс синтеза цитокинов, генерации АФК, формирования НВЛ и дегрануляции. Обнаружено, что несколько TLR играют роль в развитии НВЛ, в частности TLR2, TLR3, TLR4 и TLR 9. Помимо TLR в активации нетоза участвуют NOD-подобные рецепторы, которые регулируют высвобождение MPO и NE при нетозе с участием PAD4 [18].

Так, в различных исследованиях патологических механизмов развития нетоза определено значительное влияние элементов НВЛ на повреждение эндотелия сосудов, что способствует развитию атеросклероза в коронарных и мозговых артериях, приводя к ишемическому повреждению кардиомиоцитов. Важно отметить, что уровень дисрегуляции нетоза соответствует тяжести течения инфаркта миокарда, ишемии головного мозга [19].

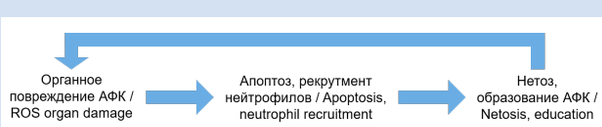
DAMP, наряду с провоспалительными цитокинами, приводят к развитию острой сердечной недостаточности и ее переходу в хроническую форму даже у лиц с отсутствующими органическими повреждениями сердечно-сосудистой системы в анамнезе [20], а персистенция стерильной полиорганной недостаточности различной этиологии и сепсиса с прогрессирующей запрограммированной гибелью нейтрофилов, активацией НВЛ свидетельствует о высоких рисках летального исхода [21].

Нетоз как пусковой механизм развития критического состояния

Если влияние нетоза на хронические заболевания незначительное и опосредованное, то в ситуации с реанимационной патологией НВЛ вносят весомый вклад в реализацию системного воспаления (*рисунок*).

Как отмечено выше, факт выброса обширного числа гистонов в кровоток может быть связан и со стерильным воспалением, обусловленным обширным операциями на органах брюшной полости [22], сердце с использованием искусственного кровообращения, ишемией/реперфузией [23], поли- и кататравмами, травматологическими вмешательствами [24]. Зачастую гистоны потенцируют развитие ранней послеоперационной полиорганной недостаточности, а при отсутствии должных методов контроля и специфической терапии могут приводить к ее персистенции и трансформации стерильного системного воспаления в сепсис.

Так, у пациентов с полиорганной недостаточностью уровень циркулирующих в кровотоке НВЛ и внеклеточной ДНК заметно повышался в группах лиц с тяжелой персистирующей полиорганной недостаточностью и более высокой частотой летальных исходов [25]. Бесконтрольное повышение внеклеточной ДНК и чрезмерное образование НВЛ приводят к более интенсивному апоптозу и выбросу фактора некроза опухоли, который является одним из провоспалительных маркеров, индуцирующих персистенцию полиорганной недостаточности. Также авторы ряда исследований по патофизиологической роли НВЛ указывают на возможность составляющих НВЛ элементов, например гистонов, распознаваться иммунной системой как DAMP, провоцируя релизинг цитокинов, что вызывает эндотелиальное повреждение, синдром капиллярной утечки, высвобождение АФК, потенцирует полиорганную недостаточность и ухудшает прогноз больного [26].



Патологический круг нетоза в развитии критического состояния
Примечание: *АФК – активные формы кислорода.*
The pathological circle of NETosis in the development of a critical condition
Note: *ROS – reactive oxygen species.*

НВЛ у пациентов кардиохирургического профиля

Как упомянуто ранее, нетоз возникает и в условиях вмешательств на работающем сердце. Операции с применением искусственного кровообращения помимо травматичности характеризуются негативным влиянием перфузии из-за отсутствия пульсовой волны, гемодилюции, повреждения форменных элементов роликовыми насосами и за счет их контакта с поверхностью экстракорпорального контура. Гипоперфузия и, как следствие, ишемия в тандеме с нарушением целостности тканей и разрушением клеток приводят к выбросу DAMP, активирующих НВЛ [27]. Повышение уровней маркеров нетоза напрямую связано с развитием ранних послеоперационных осложнений, таких как острая дыхательная и острая почечная недостаточность, системный воспалительный ответ с переходом в сепсис.

В исследовании W. Maisat и соавт. выявлена корреляция между уровнями внеклеточной ДНК и гистонов с частотой развития послеоперационных осложнений, разница в маркерах нетоза между вмешательствами off-pump и on-pump также подтверждает вклад искусственного кровообращения в формирование системного воспалительного ответа в интраоперационном и его усугубление в послеоперационном периодах [28].

Острое почечное повреждение

Ишемическое повреждение почек вследствие ишемии-реперфузии провоцирует выработку НВЛ, образование аутоантител [29] и выброс PAD4 [30], ухудшающих течение острого почечного повреждения, агрегируя НВЛ и АФК в почечных капиллярах, интерстициальном пространстве и почечных канальцах [31]. НВЛ вызывают гибель эпителиальных клеток канальцев, способствуют свертыванию крови в перитубулярных капиллярах посредством взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов и стимулируют другие нейтрофилы к нетозу. Все эти события поддерживают гипоксию и усиливают повреждение тканей. Тубулярный некроз и образование НВЛ также усиливают дисфункцию отдаленных органов, что является общим признаком тяжелого острого почечного повреждения за счет высвобождения циркулирующих гистонов и провоспалительных цитокинов [32].

Ассоциация НВЛ с различной этиологией острого респираторного дистресс-синдрома

В гомеостатических условиях азурофильные

гранулы клеток содержат различные сериновые протеазы, включая эластазу нейтрофильных клеток (NE), катепсин G (CatG), протеиназу 3 (PR3) и сериновую протеазу нейтрофильных клеток 4 (NSP4). Благодаря антимикробной и иммуномодулирующей функциям эти предварительно сохраненные каталитически активные медиаторы играют важную роль в физиологическом ответе на инфекцию [33]. Однако их неконтролируемое высвобождение может привести к повреждению здоровых тканей. Протеомный анализ показывает, что NE является наиболее распространенным белком, ответственным за протеолитическую активность нейтрофильных внеклеточных ловушек [34]. Эластаза нейтрофильных клеток играет важную роль в альвеолокапиллярной проницаемости и может вызывать повреждение микрососудов, в первую очередь, катализируя протеолиз кадгерина эндотелиальных клеток [35]. На мышиной модели эндотоксемии, индуцированной липополисахаридом, лечение селективным ингибитором NE сивелестатом ослабляло повреждение эндотелия легких, уменьшая повреждение эндотелиального гликокаликса и сохраняя экспрессию тромбомодулина и синдекана 1 [36]. Также на мышиной модели и в исследованиях на человеческих эндотелиальных клетках было показано, что ингибирование NE с помощью сивелестата уменьшает повреждение эндотелия и регулирует воспалительную реакцию [37].

Результаты недавних исследований подтверждают теорию о корреляции тяжести состояния пациента при пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме с активностью НВЛ [38, 39]. Однако, несмотря на задокументированную протеолитическую активность, точный вклад НВЛ в развитие острого респираторного дистресс-синдрома в настоящее время не до конца ясен.

Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI)

TRALI – форма острой легочной патологии, которая возникает в течение шести часов после переливания крови и не может быть объяснена другими факторами риска [40]. Считается, что основным механизмом развития TRALI являются активация и накопление нейтрофилов в легочных капиллярах в ответ на переливаемые компоненты крови [41]. Так, показано, что внеклеточные ловушки нейтрофилов играют роль в патогенезе этого заболевания [42]. На мышиной модели TRALI определено, что аспирин снижает образование НВЛ и уменьшает количество тромбоцитов, связанных с НВЛ. Также обнаружено, что активация тромбоцитов человека с помощью агониста PAR-1 и пептида, активирующего рецептор тромбина, стимулирует устойчивое выделение НВЛ через тромбоксан А2 [42]. Дальнейшее изучение механизмов стимуляции нетоза тромбоцитами позволило выявить зависимость от канонического сигнального пути Raf/MEK/ERK, который также имеет решающее значение для индуцированного PMA НАДФН-зависимого нетоза. Несмотря на сообщения о связи НВЛ с TRALI, в другом исследовании продемонстрировано, что истощение тромбоцитов не устраняет нетоз полностью и что вовлечение FcyR антинейтрофильными антителами было достаточно для стимулирования высвобождения НВЛ. Более того, введение ДНКазы эффективно предотвращало НВЛ-опосредованную острую дыхательную недостаточность только при ингаляционном введении, вероятно, из-за преимущественного накопления НВЛ в альвеолярных пространствах [43].

НВЛ, по-видимому, могут играть патогенную роль при TRALI – данные предварительных исследований показывают, что ингибирование НВЛ или их удаление могут улучшить результаты TRALI. Однако наличие противоречивых сообщений о конкретном вкладе активации тромбоцитов в НВЛ-опосредованное повреждение тканей при TRALI еще раз подчеркивает необходимость изучения молекулярных механизмов нетоза in vivo.

Сепсис

Основная цель выработки НВЛ – поиск и нейтрализация инфекционных агентов, инициировавших воспалительный процесс. Однако при сепсисе и септическом шоке высокая активность НВЛ помимо благотворного воздействия представляет собой ряд других проблем, связанных с развитием персистирующей органной и эндотелиальной недостаточностей, которые являются неотъемлемыми звеньями порочного круга нарушений регуляции иммунитета. При циркуляции антигенов в крови НВЛ и АФК поражают не только свою цель – опасный инфекционный агент, но и клетки, выстилающие эндотелий, повреждая гликокаликс и повышая сосудистую проницаемость [44].

В исследованиях по оценке роли НВЛ при сепсисе и септическом шоке экспериментальным животным вводили смертельные дозы липополисахарида, а затем оценивали динамику маркеров повреждения паренхиматозных органов (печеночные ферменты, креатинин), концентрацию точечных маркеров системного воспалительного ответа (интерлейкины, PAD4), активность нетоза. Также животные были поделены на две группы. Первой группе проводилась терапия, направленная на устранения признаков системного воспалительного ответа (санация очагов инфекции, введение антагонистов провоспалительных рецепторов), вторая группа была контрольной, таргетная терапия не проводилась. Отмечено, что в группах животных,

у которых полиорганное повреждение стремительно увеличивалось, концентрация маркеров нетоза в эпителиальных клетках кишечника также росла, приводя к накоплению АФК, отеку клеток и, как следствие, их апоптозу. В целом исследователи указали на прямую корреляцию тяжести течения заболевания и концентрации НВЛ [45, 46].

Все вышеперечисленное подтверждает многонаправленность нетоза в патогенезе сепсиса, септического шока, а также подчеркивает необходимость поиска целенаправленных способов коррекции этого процесса.

Методы диагностики активности нетоза

Так как явление нетоза относительно новое, общедоступных лабораторных тестов по его количественному определению в настоящее время практически нет. Выполнение необходимых исследований пока возможно только в специализированных лабораториях, поэтому разработка широкодоступных методов оценки крайне актуальна и активно ведется.

Так, наиболее доступным методом оценки нетоза представляется метод, предложенный Н.В. Гусаковой и коллегами. Суть метода заключается в стимуляции нейтрофильных гранулоцитов ферментами *S. aureus* с последующей оценкой количественного и качественного нейтрофильного ответа [47].

Существует и иной метод, без стимуляции гранулоцитов. В своей работе по оценке нетоза в неонатальном сепсисе Х.С. Хаертынов с коллегами прибегли к выделению непосредственно нейтрофилов из периферической крови. Выделенные структуры окрашивали раствором акридинового оранжевого и после проводили люминесцентную микроскопию с подсчетом НВЛ [48].

Преимуществами второго метода можно считать относительную простоту и доступность. Кроме того, данный способ позволяет проводить оценку нетоза в лабораториях, оснащенных для работы с ферментами патогенных микроорганизмов.

Разработка более доступных и совершенных методов оценки нетоза, наряду со способами его коррекции, является предстоящей задачей для научного сообщества и производителей.

Методы воздействия на активность НВЛ

Существует вариативность регуляции программы реакции нейтрофилов на воспаление:

• использование фармакологических препаратов, препятствующих запрограммированному апоптозу нейтрофилов с образованием НВЛ, но не снижающих возможность нейтрофилов к фагоцитозу, корригирование степени дисрегуляции нетоза;

• трансмиграция нейтрофилов с высвобождением НВЛ, способствующая высвобождению цитотоксического содержимого из секреторных везикул и снижению порога активации нейтрофилов при их адгезии [48].

В терапии коморбидных пациентов со множественными органными повреждениями эти препараты используются не всегда ввиду их точечности. В ситуациях, когда нетоз начинает активно препятствовать терапии, внедрятся в патофизиологические механизмы, возникает необходимость разрешать возникшую ситуацию здесь и сейчас, поскольку нет времени ждать отдаленного и косвенного эффекта фармакологических препаратов, чтобы не допустить ухудшения состояния пациента.

Перспективными представляются экстракорпоральные методы прямого удаления свободной внеклеточной ДНК из плазмы. Одним из таких методов является селективная плазмособрция, которая представляет собой способ сорбционного удаления опасных веществ из крови и может быть направлена на свободную ДНК. Гистоны H1.3, адсорбированные на поверхности сорбента, взаимодействуют только с внеклеточной ДНК, поэтому они идеально подходят для использования в качестве связующего звена на матриксе сорбента, добавляя высокую селективность адсорбции и не нанося вреда организму и поддерживающими нормальные иммунные процессы.

В ходе процедуры кровь пациента разделяется на плазму и форменные элементы. Насос прокачивает плазму через сорбционную колонку с молекулами гистона H1.3 в составе сорбента. Сорбент связывает нейтрофильные ловушки, и очищенная плазма вместе с форменными элементами возвращается в кровоток.

Среди отечественных разработок заслуживает внимание сорбционная колонка «НуклеоКор» (ООО НПФ «ПОКАРД»), которая уже применяется в нескольких клиниках. Безопасность и терапевтическая эффективность была доказана в ряде доклинических испытаний. В ходе эксперимента из крови свиней с сепсисом за одну процедуру было удалено 98% нейтрофильных ловушек. Проявления септического шока были значимо менее выражены по сравнению с контрольными животными, кровь которых не подвергалась очистке. Также данная сорбционная колонка использовалась в пилотном клиническом исследовании, посвященном терапии системной красной волчанки у людей с положительным эффектом [49].

В отличие от фармакологических препаратов, которые воздействуют на концентрацию нейтрофилов, «НуклеоКор» удаляет НВЛ из кровотока, сохраняя при этом защитные функции организма. Проводимые в настоящее время и уже оконченные клинические исследования демонстрируют и продолжают демонстрировать эффективность «НуклеоКора» в снижении уровня внеклеточной ДНК

и улучшении функции почек у пациентов с острым почечным повреждением, вызванным различными заболеваниями, повышают выживаемость у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности, сепсисом и септическим шоком. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения эффективности и безопасности «НуклеоКора» в качестве метода лечения острого почечного повреждения, связанного с высоким уровнем внеклеточной ДНК [50].

Заключение

Изученные за последние десятилетия механизмы нейтрофильного ответа, которые в ряде клинических случаев способны значимо ухудшать состояние больного в критическом состоянии любой этиологии, требуют дальнейшего исследования. Поскольку использование искусственного кровообращения может быть одним из триггеров нетоза, исследование этого аспекта у больных кардиохирургического профиля видится целесообразным. Нетоз негативно влияет на исход заболевания за счет усугубления неотложных состояний, таких как острые органные повреждения, синдром полиорганной недостаточности и сепсис. Методы диагностики и терапии доступны только в определенных центрах. Активное внедрение способов выявления активности нейтрофилов и маркеров нетоза позволят таргетированно подходить к лечению таких пациентов. На данный момент фармакологические препараты, показавшие эффективность при проявлениях нетоза, играют лишь косвенную фармокинетическую роль, а препараты для изолированной коррекции нетоза не доступны во многих медицинских центрах. Тем не менее за последние годы разработаны и клинически апробируются устройства для экстракорпорального удаления НВЛ, что вызывает значительный научно-практический интерес, так как эффективность сорбции НВЛ в терапии нетоза является предметом будущих исследований.

Конфликт интересов

Д.Л. Шукевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Баев заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.А. Бабков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Шукевич Дмитрий Леонидович, доктор медицинских наук заведующий лабораторией 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** 0000-0001-5708-2463

Баев Тимофей Александрович, лаборант-исследователь 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** 0009-0002-9367-1147

Бабков Владислав Анатольевич, врач-стажер отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-9281-7730

Author Information Form

Shukevich Dmitry L., PhD, Head of the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5708-2463

Baev Timofey A., Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9367-1147

Babkov Vladislav A., Trainee Physician at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-9281-7730

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liew P.X., Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. Physiol Rev. 2019;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.

2. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(8):519-31. doi: 10.1038/nri3024.

3. Ярилин, А. А. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.

4. Chu H. T., Lin H., Tsao T. T., Chang C. F., Hsiao W. W., Yeh T. J., Chang C. M., Liu Y. W., Wang T. Y., Yang K. C., Chen T. J., Chen J. C., Chen K. C., Kao C. Y. Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data. BMC Med Genomics. 2013;6:31. doi: 10.1186/1755-8794-6-31.

5. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology. Publisher: McGraw-Hill Medical, 2016.

6. Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. J Leukoc Biol. 1996;59(2):229-40. doi: 10.1002/jlb.59.2.229.

7. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. Москва : Изд-во РАМН, 2009. 203с.

8. Hoyer F.F., Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. Eur Heart J. 2017 Feb 14;38(7):465-472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx017.

9. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231-41. doi: 10.1083/jcb.200606027.

10. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002..

11. Zhu Y., Xia X., He Q., Xiao Q.A., Wang D., Huang M., Zhang X. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1202463. doi: 10.3389/fendo.2023.1202463.

12. Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, Gerretsen J, Boeltz S, Munoz LE, Herrmann M, Pickkers P, Hilbrands LB, van der Vlag J. Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation. Ann Rheum Dis. 2018;77(12):1790-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213223.

13. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgin J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M. et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2011;187(1):538–552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450.

14. Здравоохранение в России. 2023. М.:Стат.сб./Росстат, 2023. 179 с.

15. Bahit M. C., Kochar A., Granger C. B. Post-myocardial infarction heart failure. JACC. Heart Failure. 2018;6(3):179–186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015

16. Packer M., Lam C. S. P., Lund L. H., Redfield M. M. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. Circulation. 2020;141(1):4–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996

17. Bonaventura A., Vecchié A., Abbate A., Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. Cells. 2020;9:231. doi: 10.3390/cells9010231

18. Chen T., Li Y., Sun R., Hu H., Liu Y., Herrmann M., Zhao Y., Muñoz L.E. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. Front Immunol. 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.

19. Bonaventura A., Liberale L., Carbone F., Vecchie A., Diaz-Canestro C., Camici G.G., Montecucco F., Dallegri F. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases. Thromb Haemost. 2018 Jan;118(1):6-27. doi: 10.1160/TH17-09-0630.

20. Su F., Moreau A., Savi M., Salvagno M., Annoni F., Zhao L., Xie K., Vincent J.L., Taccone F.S. Circulating Nucleosomes as a Novel Biomarker for Sepsis: A Scoping Review. Biomedicines. 2024;12(7):1385. doi: 10.3390/biomedicines12071385.

21. James P., Kaushal D., Beaumont Wilson R. NETosis in Surgery: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Ann Surg. 2024;279(5):765-780. doi: 10.1097/SLA.0000000000006196.

22. Yang K., Gao R., Chen H., Hu J., Zhang P., Wei X., Shi J., Chen Y., Zhang L., Chen J. et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. Eur Heart J. 2024;45(18):1662-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehae205.

23. Nunez J.H., Juan C., Sun Y., Hong J., Bancroft A.C., Hwang C., Medrano J.M., Huber A.K., Tower R.J., Levi B. Neutrophil and NETosis Modulation in Traumatic Heterotopic Ossification. Ann Surg. 2023;278(6):e1289-e1298. doi: 10.1097/SLA.0000000000005940.

24. Li R.H., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. Front Vet Sci. 2018; 5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.

25. Abrams S.T., Zhang N., Manson J., Liu T., Dart C., Baluwa F., Wang S.S., Brohi K., Kipar A., Yu W. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(2):160–169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC.

26. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение. Анналы хирургии. 2013; 2:5-12.

27. Maisat W., Hou L., Sandhu S., Sin Y.C., Kim S., Pelt H.V., Chen Y., Emani S., Kong S.W., Emani S., Ibla J., Yuki K. Neutrophil extracellular traps formation is associated with postoperative complications in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery. bioRxiv [Preprint]. 2023:2023.12.21.572768. doi: 10.1101/2023.12.21.572768.

28. Salazar-Gonzalez H., Zepeda-Hernandez A., Melo Z., Saavedra-Mayorga D.E., Echavarria R. Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases. Medicina (Kaunas). 2019;55(8):431. doi: 10.3390/medicina55080431.

29. Ham A., Rabadi M., Kim M., Brown K.M., Ma Z., D'Agati V., Lee H.T. Peptidyl arginine deiminase-4 activation exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;307(9):F1052-62. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2014.

30. Raup-Konsavage W.M., Wang Y., Wang W.W., Feliers D., Ruan H., Reeves W.B. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. Kidney Int. 2018;93(2):365-374. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.014.

31. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., Angelotti M.L., Liapis H., Anders H.J. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1753-1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925.

32. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijakkers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. Curr Opin Microbiol. 2015;23:42-8. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.002.

33. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against candida albicans. PloS Pathog (2009) 5:e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639

34. Carden D, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. Am J Physiology-Heart Circulatory Physiol (1998) 275:H385–92. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.2.H385

35. Suzuki K., Okada H., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., et al. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. Am J Pathol. 2019;189(8):1526–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002

36. Martinod K., Witsch T., Farley K., Gallant M., Remold-O'Donnell E., Wagner D.D. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. J Thromb Haemostasis.(2016;14(3):551–8. doi: 10.1111/jth.13239

37. Ebrahimi F., Giaglis S., Hahn S., Blum C.A., Baumgartner C., Kutz A., van Breda S.V., Mueller B., Schuetz P., Christ-Crain M., Hasler P. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2018;51(4):1701389. doi: 10.1183/13993003.01389-2017.

38. Vassallo A., Wood A.J., Subburayalu J., Summers C., Chilvers E.R. The counter-intuitive role of the neutrophil in the acute respiratory distress syndrome. Br Med Bull. 2019;131(1):43-55. doi: 10.1093/bmb/ldz024.

39. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular Neutrophil Proteases Are Efficient Regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 Cytokine Activity but Poor Effectors of Microbial Killing. Cell Rep. 2018;22(11):2937-2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062.

40. Toy P., Lowell C. TRALI - definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007; 21(2):183–93. doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.003

41. Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. Transfus Med Hemother. 2018;45(5):290-298. doi: 10.1159/000492950.

42. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen J.X., Marques M.B., Monestier M., Toy P., Werb Z., Looney M.R. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. J Clin Invest. 2012;122(7):2661-71. doi: 10.1172/JCI61303.

43. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E., Hess S., Prinz H., Zychlinsky A., Waldmann H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. Nat Chem Biol. 2011;7(2):75-7. doi: 10.1038/nchembio.496.

44. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S.Jr., Yuan S.Y. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability. Front Immunol. 2019;10:1037. doi: 10.3389/fimmu.2019.01037.

45. Sun S., Duan Z., Wang X., Chu C., Yang C., Chen F., Wang D., Wang C., Li Q., Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. Cell Death Dis. 2021;12(6):606. doi: 10.1038/s41419-021-03896-1.

46. Гусакова Н., Ярец Ю., Гомоляко А NET: охота продолжается. Наука и инновации. 2017; 4(170): 68-72.

47. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Галина Г.В., Бойчук С.В., Донцова Н.В. Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):164-168. doi; 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168.

48. Ostafin M., Pruchniak M.P., Ciepiela O., Reznick A.Z., Demkow U. Different procedures of diphenyleneiodonium chloride addition affect neutrophil extracellular trap formation. Anal Biochem. 2016;509:60-66. doi: 10.1016/j.ab.2016.05.003.

49. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК, Николаева ЕВ, Никишина НЮ, Абдуллин ЕТ, Решетняк ТМ, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(2):75-80. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-75-80

50. Асвани Э. Внеклеточные нейтрофильные ловушки – новая мишень для лечебного афереза: доклинические исследования, первые клинические данные и перспективы для использования. В Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: достижения и надежд»: материалы VI конференции Национального общества специалистов в области гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Санкт-Петербург, 2023

REFERENCES

1. Liew P.X., Kubes P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. Physiol Rev. 2019;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.

2. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2011;11(8):519-31. doi: 10.1038/nri3024.

3. Yarilin A. A. Immunologiya. Mscow: GEOTAR-Media, 2010. (In Russian)

4. Chu H. T., Lin H., Tsao T. T., Chang C. F., Hsiao W. W., Yeh T. J., Chang C. M., Liu Y. W., Wang T. Y., Yang K. C., Chen T. J., Chen J. C., Chen K. C., Kao C. Y. Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data. BMC Med Genomics. 2013;6:31. doi: 10.1186/1755-8794-6-31.

5. Mescher A.L. Junqueira's Basic Histology. Publisher: McGraw-Hill Medical, 2016.

6. Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. J Leukoc Biol. 1996;59(2):229-40. doi: 10.1002/jlb.59.2.229.

7. Dolgushin I. I., Andreeva Yu. S., Savochkina A. Yu. Neĭtrofil′nye vnekletochnye lovushki i metody otsènki funktsìonal′nogo statusa neĭtrofilov. Moscow: Izd-vo RAMN, 2009 (In Russian)

8. Hoyer F.F., Nahrendorf M. Neutrophil contributions to ischaemic heart disease. Eur Heart J. 2017 Feb 14;38(7):465-472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx017.

9. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231-41. doi: 10.1083/jcb.200606027.

10. Sherer Y., Gorstein A., Fritzler M.J., Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(2):501-37. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.002.

11. Zhu Y., Xia X., He Q., Xiao Q.A., Wang D., Huang M., Zhang X. Diabetes-associated neutrophil NETosis: pathogenesis and interventional target of diabetic complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1202463. doi: 10.3389/fendo.2023.1202463.

12. Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, Gerretsen J, Boeltz S, Munoz LE, Herrmann M, Pickkers P, Hilbrands LB, van der Vlag J. Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation. Ann Rheum Dis. 2018;77(12):1790-1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213223.

13. Villanueva E., Yalavarthi S., Berthier C.C., Hodgin J.B., Khandpur R., Lin A.M., Rubin C.J., Zhao W., Olsen S.H., Klinker M. et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2011;187(1):538–552. doi: 10.4049/jimmunol.1100450.

14. Zdravookhranenie v Rossii. 2023. Moscow: Stat.sb./Rosstat, 2023. (In Russian)

15. Bahit M. C., Kochar A., Granger C. B. Post-myocardial infarction heart failure. JACC. Heart Failure. 2018;6(3):179–186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015

16. Packer M., Lam C. S. P., Lund L. H., Redfield M. M. Interdependence of atrial fibrillation and heart failure with a preserved ejection fraction reflects a common underlying atrial and ventricular myopathy. Circulation. 2020;141(1):4–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042996

17. Bonaventura A., Vecchié A., Abbate A., Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. Cells. 2020;9:231. doi: 10.3390/cells9010231

18. Chen T., Li Y., Sun R., Hu H., Liu Y., Herrmann M., Zhao Y., Muñoz L.E. Receptor-Mediated NETosis on Neutrophils. Front Immunol. 2021;12:775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.

19. Bonaventura A., Liberale L., Carbone F., Vecchie A., Diaz-Canestro C., Camici G.G., Montecucco F., Dallegri F. The pathophysiological role of neutrophil extracellular traps in inflammatory diseases. Thromb Haemost. 2018 Jan;118(1):6-27. doi: 10.1160/TH17-09-0630.

20. Su F., Moreau A., Savi M., Salvagno M., Annoni F., Zhao L., Xie K., Vincent J.L., Taccone F.S. Circulating Nucleosomes as a Novel Biomarker for Sepsis: A Scoping Review. Biomedicines. 2024;12(7):1385. doi: 10.3390/biomedicines12071385.

21. James P., Kaushal D., Beaumont Wilson R. NETosis in Surgery: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. Ann Surg. 2024;279(5):765-780. doi: 10.1097/SLA.0000000000006196.

22. Yang K., Gao R., Chen H., Hu J., Zhang P., Wei X., Shi J., Chen Y., Zhang L., Chen J. et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition. Eur Heart J. 2024;45(18):1662-1680. doi: 10.1093/eurheartj/ehae205.

23. Nunez J.H., Juan C., Sun Y., Hong J., Bancroft A.C., Hwang C., Medrano J.M., Huber A.K., Tower R.J., Levi B. Neutrophil and NETosis Modulation in Traumatic Heterotopic Ossification. Ann Surg. 2023;278(6):e1289-e1298. doi: 10.1097/SLA.0000000000005940.

24. Li R.H., Tablin F. A comparative review of neutrophil extracellular traps in sepsis. Front Vet Sci. 2018; 5:291. doi: 10.3389/fvets.2018.00291.

25. Abrams S.T., Zhang N., Manson J., Liu T., Dart C., Baluwa F., Wang S.S., Brohi K., Kipar A., Yu W. Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(2):160–169. doi: 10.1164/rccm.201206-1037OC.

26. Averina T.B. Extracorporeal circulation. Annaly khirurgii. 2013; 2: 5-12. (In Russian)

27. Maisat W., Hou L., Sandhu S., Sin Y.C., Kim S., Pelt H.V., Chen Y., Emani S., Kong S.W., Emani S., Ibla J., Yuki K. Neutrophil extracellular traps formation is associated with postoperative complications in neonates and infants undergoing congenital cardiac surgery. bioRxiv [Preprint]. 2023:2023.12.21.572768. doi: 10.1101/2023.12.21.572768.

28. Salazar-Gonzalez H., Zepeda-Hernandez A., Melo Z., Saavedra-Mayorga D.E., Echavarria R. Neutrophil Extracellular Traps in the Establishment and Progression of Renal Diseases. Medicina (Kaunas). 2019;55(8):431. doi: 10.3390/medicina55080431.

29. Ham A., Rabadi M., Kim M., Brown K.M., Ma Z., D'Agati V., Lee H.T. Peptidyl arginine deiminase-4 activation exacerbates kidney ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol Renal Physiol. 2014;307(9):F1052-62. doi: 10.1152/ajprenal.00243.2014.

30. Raup-Konsavage W.M., Wang Y., Wang W.W., Feliers D., Ruan H., Reeves W.B. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. Kidney Int. 2018;93(2):365-374. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.014.

31. Nakazawa D., Kumar S.V., Marschner J., Desai J., Holderied A., Rath L., Kraft F., Lei Y., Fukasawa Y., Moeckel G.W., Angelotti M.L., Liapis H., Anders H.J. Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1753-1768. doi: 10.1681/ASN.2016080925.

32. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijakkers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. Curr Opin Microbiol. 2015;23:42-8. doi: 10.1016/j.mib.2014.11.002.

33. Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against candida albicans. PloS Pathog (2009) 5:e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639

34. Carden D, Xiao F, Moak C, Willis BH, Robinson-Jackson S, Alexander S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. Am J Physiology-Heart Circulatory Physiol (1998) 275:H385–92. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.2.H385

35. Suzuki K., Okada H., Takemura G., Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., et al. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharide-induced experimental endotoxemia. Am J Pathol. 2019;189(8):1526–35. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.05.002

36. Martinod K., Witsch T., Farley K., Gallant M., Remold-O'Donnell E., Wagner D.D. Neutrophil elastase-deficient mice form neutrophil extracellular traps in an experimental model of deep vein thrombosis. J Thromb Haemostasis.(2016;14(3):551–8. doi: 10.1111/jth.13239

37. Ebrahimi F., Giaglis S., Hahn S., Blum C.A., Baumgartner C., Kutz A., van Breda S.V., Mueller B., Schuetz P., Christ-Crain M., Hasler P. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial. Eur Respir J. 2018;51(4):1701389. doi: 10.1183/13993003.01389-2017.

38. Vassallo A., Wood A.J., Subburayalu J., Summers C., Chilvers E.R. The counter-intuitive role of the neutrophil in the acute respiratory distress syndrome. Br Med Bull. 2019;131(1):43-55. doi: 10.1093/bmb/ldz024.

39. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular Neutrophil Proteases Are Efficient Regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 Cytokine Activity but Poor Effectors of Microbial Killing. Cell Rep. 2018;22(11):2937-2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062.

40. Toy P., Lowell C. TRALI - definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. Best Pract Res Clin

Anaesthesiol. 2007; 21(2):183–93. doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.003

41. Rebetz J., Semple J.W., Kapur R. The Pathogenic Involvement of Neutrophils in Acute Respiratory Distress Syndrome and Transfusion-Related Acute Lung Injury. Transfus Med Hemother. 2018;45(5):290-298. doi: 10.1159/000492950.

42. Caudrillier A., Kessenbrock K., Gilliss B.M., Nguyen J.X., Marques M.B., Monestier M., Toy P., Werb Z., Looney M.R. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. J Clin Invest. 2012;122(7):2661-71. doi: 10.1172/JCI61303.

43. Hakkim A., Fuchs T.A., Martinez N.E., Hess S., Prinz H., Zychlinsky A., Waldmann H. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation. Nat Chem Biol. 2011;7(2):75-7. doi: 10.1038/nchembio.496.

44. Ma Y., Yang X., Chatterjee V., Meegan J.E., Beard R.S.Jr., Yuan S.Y. Role of Neutrophil Extracellular Traps and Vesicles in Regulating Vascular Endothelial Permeability. Front Immunol. 2019;10:1037. doi: 10.3389/fimmu.2019.01037.

45. Sun S., Duan Z., Wang X., Chu C., Yang C., Chen F., Wang D., Wang C., Li Q., Ding W. Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. Cell Death Dis. 2021;12(6):606. doi: 10.1038/s41419-021-03896-1.

46. Husakova N., Yarets Yu., Hamaliaka A. Net: the hunt goes on. Nauka i innovatsii. 2017; 4(170): 68-72. (In Russian)

47. Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Galina G.V., Boychuk S.V., Dontsova N.V. The severity of netosis in patients with neonatal sepsis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(5):164-168. doi; 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168. (In Russian)

48. Ostafin M., Pruchniak M.P., Ciepiela O., Reznick A.Z., Demkow U. Different procedures of diphenyleneiodonium chloride addition affect neutrophil extracellular trap formation. Anal Biochem. 2016;509:60-66. doi: 10.1016/j.ab.2016.05.003.

49. Aseeva E.A., Pokrovskii N.S., Soloviev S.K., Nikolaeva E.V., Nikishina N.Yu., Abdullin E.T., Reshetnyak T.M., Zotkin E.G., Lila A.M. The first clinical experience with selective DNA plasmasorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. Sovremennaya revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. . 2024; 18(2):75-80. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-75-80 (In Russian)

50. Asvani Je. Vnekletochnye nejtrofil'nye lovushki – novaja mishen' dlja lechebnogo afereza: doklinicheskie issledovanija, pervye klinicheskie dannye i perspektivy dlja ispol'zovanija. V Lechebnyj gemaferez i jekstrakorporal'naja gemokorrekcija: dostizhenija i nadezhd»: materialy VI konferencii Nacional'nogo obshhestva specialistov v oblasti gemafereza i jekstrakorporal'noj gemokorrekcii. Sankt-Peterburg, 2023. (In Russian)

Для цитирования: *Шукевич Д.Л., Баев Т.А., Бабков В.А. Роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в развитии патологических состояний у кардиохирургических больных: методы диагностики и коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 230-240. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240*

To cite: *Shukevich D.L., Baev T.A., Babkov V.A. The role of neutrophil extracellular traps in the development of pathological conditions in cardiac surgery patients: diagnostic and correction methods. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 230-240. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-230-240*

УДК 616.12-089
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-241-253

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕТОДА БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

А.А. Михайлова, А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев

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

• С учетом развития методик искусственного кровообращения при операциях на сердце у детей первостепенное значение имеет проблема интраоперационной защиты органов, в частности церебропротекция – одна из главных задач ведения пациента. Цель данного обзора литературы – определить роль ближневолновой инфракрасной спектроскопии среди множества аппаратных методик мониторинга функции мозга.

Резюме

Ближневолновая инфракрасная спектроскопия используется для оценки регионарной тканевой перфузии и оксигенации тканей головного мозга во время операций на сердце, проводимых в условиях искусственного кровообращения (ИК). Данные о корреляции лабораторных маркеров церебрального повреждения с результатами церебральной оксиметрии у детей делают возможным создание эффективных стратегий церебропротекции и профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции как части комплексной интраоперационной оценки состояния пациента. Целью представленной работы стал анализ эффективности метода ближней инфракрасной спектроскопии в церебропротекции при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях ИК. Выполнен обзор литературных источников на русском и английском языках, представленных в базах данных Web of Science, PubMed и eLIBRARY за последние десять лет. Поиск релевантных исследований осуществлен по ключевым словам: «органопротекция», «врожденные пороки сердца», «дети», «искусственное кровообращение», «спектроскопия в около-инфракрасном спектре». Источники, не соответствующие заданным критериям, исключены из обзора. Обосновано применение ближней инфракрасной спектроскопии для оценки церебральной перфузии с целью церебропротекции у детей с врожденными пороками сердца. Показана эффективность церебральной оксиметрии при различных видах оперативных вмешательств на сердце в условиях ИК у детей. Ближневолновая инфракрасная спектроскопия – рутинная методика оценки перфузии мозга для профилактики церебрального повреждения при операциях на сердце в условиях ИК. Приведенные в обзоре данные демонстрируют связь лабораторных маркеров церебрального повреждения с показателями интраоперационной церебральной оксиметрии методом ближней инфракрасной спектроскопии у детей при операциях на сердце в условиях ИК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения перспектив описанного метода церебропротекции.

Ключевые слова Ближневолновая инфракрасная спектроскопия • Врожденные пороки сердца • Дети • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: *13.10.2024;* ***поступила после доработки:*** *05.11.2024;* ***принята к печати:*** *14.12.2024*

Для корреспонденции: *Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Alena A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru; address: 6, Acad. Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY IN THE PREVENTION OF CEREBRAL INJURY DURING SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN

A.A. Mikhailova, A.A. Ivkin, E.V. Grigoriev

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

Highlights

• With the recent advancement in cardiopulmonary bypass techniques in pediatric cardiac surgery, the issue of organ protection during surgery is becoming more urgent, in particular cerebral protection is turning into one of the most important parts of patient management. The aim of this literature review is to determine the role of near-infrared spectroscopy among a variety of techniques for monitoring cerebral function.

Abstract

Near-infrared spectroscopy evaluates regional tissue perfusion and oxygenation of brain tissues during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). Data on the correlation of laboratory markers of cerebral injury and indicators of cerebral oximetry in children make it possible to create effective strategies of cerebral protection and prevention of postoperative cognitive dysfunction as part of a comprehensive intraoperative assessment of the patient's condition. The aim of the article was to analyze the effectiveness of the near-infrared spectroscopy in cerebral protection during surgical correction of congenital heart defects with CPB in children. The search for Russian and English publications (up to 10 years old) was performed using the following databases: Web of Science, PubMed, E-library. The keywords for the search were: "organ protection", "congenital heart defects", "children", "cardiopulmonary bypass", "near-infrared spectroscopy". Publications that did not meet the specified criteria were excluded from the analysis. The findings substantiate the use of near-infrared spectroscopy to assess cerebral perfusion for the purpose of cerebral protection in children with congenital heart defects. The effectiveness of cerebral oximetry in various types of cardiac surgery with CPB in children has been shown. Near-infrared spectroscopy is a routine technique for assessing cerebral perfusion for the prevention of cerebral injury during cardiac surgery with CPB. The data presented in the review demonstrate the relationship between laboratory markers of cerebral injury and indicators of intraoperative cerebral oximetry using near-infrared spectroscopy in children during cardiac surgery with CPB. Further research is needed to explore the prospects of the described method of cerebral protection.

Keywords Near-infrared spectroscopy • Congenital heart defects • Children • Cardiopulmonary bypass

Received: *13.10.2024;* ***received in revised form:*** *05.11.2024;* ***accepted:*** *14.12.2024*

Список сокращений

АД	– артериальное давление	ИК	– искусственное кровообращение
ВПС	– врожденные пороки сердца	NIRS	– ближневолновая инфракрасная спектроскопия

Введение

Ведущими причинами заболеваемости и смертности после кардиохирургических операций остаются неврологические и когнитивные осложнения как следствие перенесенной интраоперационной церебральной гипоксии и искусственного кровообращения (ИК). Спектрофотометрия в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRS) является перспективным методом неинвазивного мониторинга церебральной оксигенации и гемодинамики. Существует необходимость обоснования перспективы применения NIRS как метода оценки степени тяжести церебральной гипоксии во время кардиохирургических вмешательств на большом количестве пациентов детского возраста, прежде чем он станет рутинным при церебропротекции [1].

NIRS занимает оправданное место в гемодинамическом мониторинге у пациентов, которым выполняются операции на сердце с использованием ИК [2]. В международном опросе, проведенном среди перфузиологов, применение NIRS во время экстракорпорального кровообращения составило 74%. D.A. Brandoni и соавт., сравнивая измеренную методом NIRS церебральную оксигенацию, среднее

артериальное давление (АД), уровни лактата и объемную скорость перфузии при операциях на сердце у детей в условиях ИК и с индуцированной гипотермией, пришли к выводу, что измерение насыщения тканей головного мозга кислородом методом NIRS следует считать эффективным и безопасным способом мониторинга потребления кислорода тканями головного мозга и церебропротекции [3].

Периоперационные стратегии мониторинга глобальных или региональных переменных транспортировки кислорода крайне важны, особенно при проведении гипотермического ИК со сниженным кровотоком или глубоким гипотермическим циркуляторным арестом. Описаны способы оценки церебральной оксигенации: инвазивная оксиметрия яремной вены ($SjvO_2$) как интегральный метод оценки соотношения доставки и потребления кислорода, а также метод NIRS. Эти данные демонстрируют значимость мониторинга параметров циркулирующей крови в поддержании тканевой оксигенации и значений NIRS, основанных на уровне гемоглобина. В последнее время мониторинг церебральной оксиметрии (ScO_2) стал широко распространен в педиатрической кардиохирургии. В исследовании M. Yamamoto и соавт. отмечено, что среднее АД является основным фактором, влияющим на церебральную оксигенацию и перфузию при операциях на сердце в условиях ИК у детей, вес которых составляет менее 10 кг [4]. Предполагается, что эта связь может быть обусловлена несовершенной ауторегуляцией центральной гемодинамики у детей раннего возраста. Периоперационное применение NIRS для мониторинга регионарной оксиметрии и перфузии тканей при проведении различных операций детям вызывает все больший интерес в неонатальной медицине. Растет вклад периоперационного мониторинга NIRS в оценку роли церебральной гемодинамики, которая дополняет клиническую картину, а также может способствовать появлению новых данных о физиологии кровообращения и перфузии мозга у новорожденных [5].

Периоперационное применение NIRS для мониторинга региональной тканевой оксигенации и перфузии как в кардиохирургии, так и при проведении некардиохирургических вмешательств динамично развивается в неонатальной медицине. При любом типе хирургических операций у детей (в том числе при коррекции ВПС) может нарушаться соотношение доставки и потребления кислорода тканями, а также увеличиваться риск задержки психомоторного развития. Для профилактики подобных повреждений у новорожденных детей в сочетании с традиционными методами мониторинга предлагается применение ближней инфракрасной спектроскопии с целью оптимизации стратегий искусственного кровообращения [6].

Физическое обоснование метода

Оценка церебральной оксигенации с помощью NIRS предполагает использование волн света ближнего инфракрасного диапазона, который может проникать в ткани организма, где он поглощается молекулами окси- и дезоксигемоглобина, имеющими различные спектры поглощения. Эта спектральная разница используется для определения насыщения тканей кислородом, в том числе при традиционной пульсоксиметрии. В биофизике существует закон Бера – Ламберта, описывающий ослабление параллельного монохроматического пучка света при распространении его в поглощающей среде. Пространственная спектроскопия (SRS) и временная спектроскопия (TRS) являются ключевыми концепциями NIRS, используемыми для оценки церебральной перфузии и оксигенации [7].

Данные аппаратной NIRS отражают локальное соотношение доставки и потребления кислорода, которое меняется под влиянием множества факторов, в том числе эффектов ИК (гипотермия, гемодилюция, изменение уровней PaO_2 и $PaCO_2$) [8]. Стандартное двухканальное устройство NIRS используется для определения глобальной гипоперфузии мозга в области фронтальной коры. Однако фокальные ишемические поражения могут быть упущены во многих случаях в связи с ограниченной зоной охвата сигнала. В настоящее время разрабатываются многоканальные устройства NIRS, обеспечивающие лучший пространственный охват. Ограничения разработки и клинического применения таких устройств во время хирургической коррекции ВПС у детей вызваны в основном дороговизной и сложностью технического применения подобного оборудования [9], что также показано в исследовании O.F. Savluk и соавт. в группе из 20 пациентов детского возраста, перенесших операции на сердце в условиях ИК с проведением мониторинга церебральной оксигенации методом NIRS [10].

Физиологическое обоснование методики NIRS

Отток венозной крови из головного мозга осуществляется через внутренние яремные вены, исследование образцов крови из которых может точно отражать отношение между доставкой и потреблением кислорода тканями мозга. Нормальное значение $SjvO_2$ составляет от 54 до 75% [11]. Доставка кислорода к тканям головного мозга превышает его потребление, если $SjvO_2 > 75\%$. Значения ниже 50% означают, что обеспечение мозга кислородом ниже его потребления. Известно, что если уровень мозгового кровотока не может удовлетворить потребности церебрального метаболизма, может возникнуть циркуляторная гипоксия. Когда значение $SjvO_2$ составляет менее 40%, может возникнуть церебральная аноксия. Так, показано, что $SjvO_2$

ниже 55% было связано с двукратным увеличением вероятности неблагоприятных неврологических исходов у пациентов детского возраста. Венозная сатурация кислорода во внутренней яремной вене также зависит от тактики проведения ИК, температуры тела пациента, pH крови, артериального давления, типа оксигенатора и возраста пациента. У многих детей с ВПС уровень ScO_2 ниже, чем у здоровых детей, что можно объяснить их анатомо-физиологическими особенностями. Пациенты с ScO_2 ниже ранее указанных нормальных значений должны рассматриваться физиологически как имеющие аномальную базу с показателями, близкими к тем, которые связаны с травмой мозга в лабораторных исследованиях. Нормальные вычисленные значения ScO_2 варьируют в зависимости от типа популяции пациентов и фирмы-изготовителя прибора для NIRS. Средние значения ScO_2 у здоровых детей составляют 68 ± 10%, а у младенцев – 64 ± 5% [12]. У пациентов без объемных образований черепа, аномальной анатомии головы, цереброваскулярных заболеваний или аномалий развития дуги аорты зачастую не наблюдается значительной разницы между показателями церебральной оксиметрии между левым и правым полушариями, поэтому интраоперационное использование только левого или правого двуканального датчика прибора NIRS может не искажать результаты обследования. Индивидуальные различия в церебральной перфузии могут повлиять на показатели региональной церебральной оксиметрии на различных этапах хирургии дуги аорты у детей.

Некоторые источники сообщают, что насыщение кислородом тканей можно выразить как функцию сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2), концентрации гемоглобина в крови, кровотока в тканях и метаболической скорости тканей для кислорода. Например, в исследовании A.N. Naguib и соавт. среди параметров, которые могут повлиять на насыщение кислородом тканей, описаны SaO_2, гематокрит, среднее АД и центральное венозное давление, а также pCO_2 и pH венозной и артериальной крови. Показано, что среднее АД – основной фактор, обеспечивающий адекватную церебральную оксигенацию при операциях на сердце в условиях ИК у детей массой менее 10 кг [13].

Ограничения и преимущества метода NIRS

Различные устройства предоставляют информацию об изменениях уровней гемоглобина, насыщенного кислородом (HbO_2), и дезоксигенированного гемоглобина (Hb) или регионарной сатурации тканей мозга (rSO_2). В различных исследованиях описано применение метода NIRS у пациентов во время сердечно-сосудистых операций у взрослых и детей с глубоким гипотермическим циркуляторным арестом и без него. В большинстве исследований с помощью NIRS были обнаружены значительные изменения в церебральной оксиметрии. Показатели NIRS коррелируют с уровнем церебрального метаболизма кислорода и видом проводимого оперативного лечения. Однако клинические, экспериментальные и теоретические проблемы вызывают сомнения относительно клинической значимости насыщения гемоглобина в условиях гипотермии и алкалоза, поскольку при этом сродство гемоглобина с кислородом увеличивается и высокое значение rSO_2 может всего лишь отражать недостаточный транспорт кислорода в клетки [14].

В исследовании Y. Ma и соавт. также показано применение NIRS одновременно с измерением центральной венозной сатурации ($ScvO_2$) при операциях по коррекции ВПС у детей. Значение $rScO_2$, измеренное с помощью NIRS, в некоторой степени отражало $SjvO_2$ и $ScvO_2$, контролируемых инвазивно. Однако широкие пределы корреляции между $rScO_2$ и $SjvO_2$, а также $ScvO_2$ указывают на то, что показатели NIRS и $SjvO_2$, а также $ScvO_2$ не являются взаимозаменяемыми. Необходимы дополнительные исследования для определения роли NIRS в мониторинге церебральной оксигенации у детей с ВПС [15]. Наиболее часто используемой техникой является определение SjO_2 и rSO_2 с помощью NIRS, которые представляют собой глобальную (полушарную) и региональную сатурацию тканей головного мозга соответственно. NIRS имеет преимущество, так как является неинвазивным методом, представляет собой динамический показатель в реальном времени, не требуя наличия пульсирующего кровотока, как это необходимо при проведении пульсоксиметрии, и эффективен во время ИК в гипотермическом режиме [16]. Использование церебральной NIRS обеспечивает надежные показатели венозной сатурации тканей, расположенных под датчиками, особенно у новорожденных детей и детей раннего возраста в связи с небольшими размерами черепа. Показано, что региональная оксиметрия головного мозга коррелирует с отдаленными неврологическими исходами в экспериментах по церебральной ишемии-гипоксии. У лабораторных животных, подвергнутых гипоксии в эксперименте, снижение показателей NIRS было ассоциировано с послеоперационной когнитивной дисфункцией, интраоперационным снижением уровня церебральной перфузии, а также с увеличением уровня лактата – маркера формирующейся кислородной задолженности при снижении rSO_2 до 44, 42 и 33% соответственно. Показано, что во время согревания при ИК пациент подвержен наибольшему риску церебральной гипоксии независимо от уровня SaO_2 [17].

Интерпретация данных NIRS ограничена техническими особенностями данной методики и отсутствием надежных контрольных значений или

критических порогов в определенных популяциях пациентов. Приблизительно 70% полученного сигнала NIRS происходит из венозного отдела, тогда как капилляры и артериолы вносят 20 и 10% соответственно. Таким образом, индекс тканевой оксигенации отражает SvO_2 в головном мозге лишь частично, варьируя не только с изменениями в тканевой перфузии или оксигенации, но и с изменениями в относительном распределении объема крови между артериолами, капиллярами и венозными отделами в пределах обследуемого участка ткани. Клиническое значение мониторинга NIRS также усложняется отсутствием принятых и валидированных критических порогов для церебрального индекса тканевой оксигенации [10, 18]. Это особенно актуально для новорожденных и детей раннего возраста, которым проводится хирургическая коррекция ВПС в условиях ИК.

Роль метода NIRS при механической поддержке кровообращения

В связи с негативными эффектами экстракорпоральных контуров, в том числе с их способностью потенцировать системный воспалительный ответ, было рассмотрено применение NIRS как метода церебропротекции при проведении экстракорпоральной поддержки кровообращения. Так, в исследовании I. Khan и соавт. показано, что степень снижения уровня церебральной оксигенации, измеренной методом NIRS, связано с развитием вторичных неврологических осложнений у детей, которым проводилась вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация [19]. В другом ретроспективном исследовании на детях в возрасте до 18 лет, которые находились на вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации с мониторингом церебральной оксиметрии методом NIRS, показано, что снижение уровня церебральной сатурации по данным NIRS связано с отрицательными краткосрочными исходами у детей всех возрастов, которым была проведена вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Минимальным уровнем $rScO_2$ для предотвращения негативного воздействия механической перфузии на ткань головного мозга установлено значение в 80% [20]. Авторы заключили, что мониторинг NIRS может стать частью стратегии церебропротекции для оценки риска повреждения головного мозга, связанного с экстракорпоральной мембранной оксигенацией у детей, вместе с такими методами, как проведение гемотрансфузии и терапевтической гипотермии. В клинических исследованиях подтверждено, что динамические изменения в региональной церебральной кислородной сатурации (rSO_2) после остановки сердца и сердечно-легочной реанимации также играют роль в прогнозировании риска развития неврологических осложнений после восстановления спонтанного кровообращения [21].

Хирургия у детей с ВПС и перспективы церебропротекции

Пациенты с ВПС, особенно новорожденные дети, представляют собой крайне уязвимую группу, у которой происходят значительные гемодинамические изменения во время операций на сердце в условиях ИК. С учетом несовершенной ауторегуляции детского организма интраоперационнный контроль церебральной гемодинамики имеет крайне важное значение для профилактики церебрального повреждения как фактора риска послеоперационной когнитивной дисфункции и задержки нервно-психического развития ребенка. В проспективном исследовании с применением транскраниальной допплерографии и мониторинга NIRS при операциях на сердце у детей снижение церебральной оксигенации более чем на 20% от исходного уровня было связано с более высокой частотой послеоперационных неврологических осложнений [13, 22]. В проспективном исследовании J.J. Wong и соавт. описана когорта из 21 ребенка с цианотичными ВПС с измерением rSO_2 в течение периоперационного периода. В отличие от SpO_2, которая нормализовалась сразу после коррекции, уровень rSO_2 временно повысился во время и после проведения ИК и не увеличивался после хирургической коррекции ВПС вплоть до момента перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии [23].

Паллиативные операции часто проводятся детям при лечении тяжелых ВПС, таких как синдром гипоплазии левых отделов сердца, единый желудочек сердца, атрезия клапана легочной артерии. Наиболее распространены наложение системного легочного шунта и бандинг легочной артерии. При проведении этих процедур могут отмечаться значительные колебания церебральной перфузии в связи с изменениями соотношения легочного и системного кровотока и сатурации крови кислородом. В исследовании Y. Takeda и соавт. оценивалась церебральная перфузия методом транскраниальной допплеровской сонографии и церебральная оксиметрия методом NIRS во время описанных операций. В исследование были включены 22 ребенка с системным легочным шунтом и 20 детей, которым было проведено суживание легочной артерии. Не определено значимых различий в скорости мозгового кровотока между началом и концом операции в обоих случаях [24]. Церебральная оксигенация снизилась в обеих процедурах, а сатурация артериальной крови кислородом была практически одинаковой до и после обеих процедур с условием проведения адекватного перфузиологического обеспечения для достижения целевых параметров гемодинамики. В крупном

проспективном исследовании (n = 112) описаны разные исходные уровни rSO_2 при разных ВПС у детей (тетрада Фалло, легочная атрезия, единый желудочек сердца с аортопульмональным шунтом, двунаправленный кавопульмональный анастомоз и шунт Фонтена) [25]. В ходе этапной хирургической коррекции единого желудочка сердца уровень rSO_2 у пациентов составил 61–70% [26]. Предполагается, что на точность измерения исходного уровня rSO_2 у пациентов могут влиять проведенная интубация трахеи и старт ИВЛ, что может давать погрешность при попытке оценки разницы в показателях аппаратного мониторинга.

В исследовании Y. Yagi и соавт. на 30 пациентах детской популяции с ВПС (единый желудочек сердца, атрезия клапана легочной артерии и трикуспидального клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца и др.) изучена взаимосвязь показателей церебральной оксиметрии (rSO_2), полученных с помощью метода NIRS, с уровнями SaO_2, гемоглобина и церебрального перфузионного давления при проведении операций Гленна и Фонтена. Показано, что SaO_2 определял уровень rSO_2 при обеих процедурах и что уровень SaO_2 значимо повышался только у пациентов после операции Фонтена [27]. В некоторых исследованиях также отмечается, что на показатели NIRS влияет повышение сердечного выброса как ответ пациента на инфузию, что показано в исследовании корреляции волемического статуса с уровнем церебральной оксигенации [28]. В исследовании G. Bertolizio и соавт., изучавших церебральную перфузию при проведении операций Глена, показано, что применение NIRS с целью церебропротекции у детей с единым желудочком сердца и шунт-зависимой циркуляцией было связано с улучшением церебральной оксигенации и отдаленных неврологических исходов [29].

В исследовании D. Altun и соавт. показана значимая корреляция между $ScvO_2$ крови из центральной вены и показателями NIRS. Установлено, что постоянный мониторинг церебральной перфузии с помощью метода трансдермальной NIRS может быть альтернативным методом мониторинга центральной венозной сатурации кислородом у детей при коррекции ВПС [30]. Своевременное распознавание снижения церебральной оксигенации способствует принятию клинических решений во время операции с ИК, в том числе в пользу профилактики церебрального повреждения. Хотя контроль венозной сатурации информативен для оценки адекватности системной доставки кислорода, инвазивный забор образцов крови для этого исследования представляет интермиттирующий результат, не позволяющий проводить онлайн-мониторинг адекватности перфузии. Спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне позволяет неинвазивно и своевременно оценивать адекватность доставки и потребления кислорода тканями [31]. В проспективном когортном исследовании M.O. Abubakar и соавт. описаны изменения церебральной оксигенации у новорожденных до и после операций на сердце в условиях ИК. Не найдено связи между степенью снижения вариабельности церебральной оксиметрии после операции и видом порока сердца (обструкция аорты, единый желудочек сердца и т. д.) или непосредственными исходами лечения пациента [32].

В исследовании NIRS во время вмешательств на дуге аорты в группе из 115 новорожденных авторами оценивалось влияние эффектов глубокого гипотермического циркуляторного ареста на показатели церебральной оксигенации. У новорожденных с обструкцией аорты отмечено снижение вариабельности церебральной оксиметрии, которое было не столь выраженным, как в случае с глубоким гипотермическим циркуляторным арестом [33]. Данные результаты могут быть обусловлены несколькими факторами, в том числе особенностями перфузиологического обеспечения операции. В исследовании M.C. Spaeder и соавт. [34] изучены 62 новорожденных младенца, которым проводились хирургическая коррекция или паллиативное вмешательство с использованием ИК. Средний возраст пациентов на момент операции составил восемь дней, тридцати шести пациентам была выполнена операция на едином желудочке сердца. Показано, что сниженная изменчивость индекса тканевой оксигенации при NIRS в раннем послеоперационном периоде после ИК при оперативной коррекции ВПС у новорожденных связана с отрицательными неврологическими исходами, даже с учетом эффектов таких операций, как коррекция единого желудочка сердца, аортального сужения или вмешательства в условиях глубокого гипотермического циркуляторного ареста.

Корреляция NIRS с маркерами нейронального повреждения в кардиохирургии

Известно, что с учетом метаболических потребностей ткани головного мозга весьма чувствительны к гипоперфузии и гипоксии. Изменения мозгового кровотока пропорциональны изменениям церебрального перфузионного давления. В исследовании Z. Hu и соавт., проведенном с участием кардиохирургических пациентов детского возраста, продемонстрировано, что уровень rSO_2 имеет положительную линейную корреляцию с церебральным перфузионным давлением [11, 35]. Эти результаты согласуются с выводами J. Menke и коллег, которые указали на то, что NIRS может стать инструментом для мониторинга и оптимизации параметров, влияющих на церебральную перфузию. Это исследование, однако, показало, что уровень rSO_2 обратно пропорционален температуре тела пациента, что может быть связано с различиями в фенотипах пациентов и видах проводимых вмешательств [2].

Кроме того, церебральное перфузионное давление, среднее АД во время ИК и уровень rSO_2 (а также изменения сатурации артериальной крови, артериовенозная разница в кислороде, коэффициент экстракции кислорода в тканях мозга и артериовенозная разница уровня лактата) продемонстрировали, что экстракция и потребление кислорода тканями мозга значимо уменьшаются при снижении температуры, что лежит в основе концепции защитной гипотермии головного мозга – известной методике церебропротекции в кардиохирургии [36].

В метаанализе, проведенном Y. Li и соавт., описана диагностическая значимость соотношений маркеров церебрального повреждения N-ацетиласпартата и холина, значимое снижение которого было отмечено у детей с ВПС, в то время как соотношение уровня лактата к уровню холина было повышено, что указывает на интраоперационные изменения метаболизма и перфузии тканей головного мозга у детей при коррекции ВПС, что также подчеркивает необходимость интраоперационного мониторинга церебральной перфузии [37]. В исследованиях способов защиты нейроваскулярной единицы также описываются такие лабораторные маркеры церебрального повреждения, как нейронспецифическая енолаза, окклюдин, белок S100B и GFAP [38–41].

У пациентов детского возраста доступна оценка конечно-тканевой перфузии органов с помощью NIRS или оптической когерентной томографии [42]. Достаточно изучено применение NIRS при интраоперационной оценке функции почек [43]. Например, в исследовании B. Ruf и соавт. оценивалась перфузия почек с помощью метода NIRS во время кардиохирургических операций у детей в условиях ИК. Показано, что баланс между доставкой и потреблением кислорода может служить ранним предиктором острого повреждения почек как следствия проведения ИК с его многочисленными органоповреждающими факторами (гемолиз, контакт крови с поверхностью экстракорпоральных контуров, гемодилюция и т. д.) [44]. Однако, учитывая сложность оценки конечно-тканевой оксигенации, маловероятно, что она будет использоваться как самостоятельный диагностический инструмент. Мониторинг почечной NIRS может быть включен в прогностические модели для раннего выявления риска острого повреждения почек у новорожденных и детей до года во время и после операции в условиях ИК.

В исследовании M. Modestini и соавт. при изучении 565 пациентов детского возраста, перенесших операции на сердце в условиях ИК, показано, что применение NIRS возможно после интубации трахеи с измерением уровня rSO_2 относительно исходного с целью стратификации пациентов с повышенным риском послеоперационных осложнений [45].

При описании методов лабораторной верификации церебральной дисфункции и повреждения нейроваскулярной единицы наиболее изученными являются следующие лабораторные маркеры: белок S100B, нейронспецифическая енолаза, окклюдин и глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). Например, в исследовании S. Abu-Sultaneh и соавт. показано применение NIRS в детской кардиохирургии, изученное относительно динамики белка S100B как маркера церебрального повреждения. В наших собственных исследованиях ограничения трансфузии как метода профилактики послеоперационной когнитивной дисфункции показана валидность применения данных маркеров [40, 46].

Показатели церебральной оксигенации и гемодинамики, полученные с помощью NIRS, являются практическими целями для вмешательства, и установление корреляции с уровнем сывороточных биомаркеров может быть перспективной стратегией профилактики церебрального повреждения. Неинвазивный мониторинг региональной тканевой оксигенации с помощью NIRS может предоставить такую важную информацию. В исследовании M. Redlin и соавт. церебральный индекс оксигенации тканей, измеренный с помощью NIRS, имел значительную корреляцию с SvO_2, определенным одновременно в центральной вене. Это согласуется с предыдущими исследованиями, демонстрирующими значительные корреляции между оксигенацией в яремном синусе и церебральной оксигенацией, определенной с помощью транскраниального NIRS, у детей [47].

Сочетание церебральной и соматической оксиметрии в кардиохирургии

В проспективном исследовании L. Zhang и соавт. были изучены новорожденные и дети раннего возраста, которым проводилась хирургическая коррекция коарктации аорты в условиях ИК и селективной церебральной перфузией. Контроль оксигенации тканей головного мозга и периферических тканей ($SctO_2$ и $SstO_2$) выполнен с помощью размещения датчиков NIRS на лбу и в области поясницы соответственно. Значения $SctO_2$ и $SstO_2$ соотносились с величиной среднего АД и $PaCO_2$. В результате исследования отмечалось, что уровень $SstO_2$ был значительно ниже, чем $SctO_2$ до открытия аорты, и значительно выше, чем $SctO_2$ после открытия аорты [48]. Авторы пришли к выводу, что значения $SctO_2$ и $SstO_2$ имеют разные паттерны изменений до и после открытия аорты. Корреляции $SctO_2/SstO_2$ со средним АД и $PaCO_2$ при коррекции коарктации аорты у новорожденных и детей разного возраста компрометируются при проведении селективной церебральной перфузии и требуют дальнейшего изучения.

В исследовании I. Iliopoulos и соавт. сравнива-

лись аппараты для NIRS-мониторинга нескольких коммерческих производителей при интраоперационном ведении 36 детей с плановой катетеризацией отделов сердца на фоне общей анестезии для оценки корреляции данных методики NIRS с данными инвазивной оценки регионарной оксигенации и перфузии [1]. Показано, что данные регионарной оксиметрии, полученные методом NIRS, соотносятся с результатами инвазивного измерения сатурации кислородом венозной крови в сосудах почек и головного мозга, что позволяет использовать методику NIRS для определения тактики ведения пациента. Однако в связи с гетерогенностью детской популяции пациентов корреляция показателей мониторинга NIRS с инвазивной оксиметрией в сосудах почечного кровотока была хуже у пациентов с цианотическими ВПС по сравнению таковых у пациентов без цианоза [48–50].

В исследовании T. Candan и соавт. показано, что оценка перфузии тканей играет ведущую роль при проведении ИК у детей с врожденной патологией сердца. Показано, что оценка церебральной и соматической оксигенации методом NIRS наиболее показательна у детей с цианотичными ВПС, а данные оксигенации, полученные методом церебральной NIRS, значимо коррелировали с уровнем среднего АД и лабораторным маркером гипоперфузии – лактатом [38].

Сравнение предиктивной способности NIRS с другими методами нейромониторинга

Среди разнообразных методов интраоперационного мониторинга состояния пациента потенциальными кандидатами для нейромониторинга с целью церебропротекции при проведении ИК во время кардиохирургических операций у детей являются такие неинвазивные методики, как NIRS, автоматическая пупиллометрия и допплеровская транскраниальная ультрасонография. Все эти технологии неинвазивны и хорошо воспроизводимы, что позволяет проводить групповые измерения и онлайн-мониторинг состояния церебральной перфузии. Однако дефицит клинических и экспериментальных данных каждой из указанных методик у детей с ВПС после хирургической коррекции в настоящее время является существенным ограничением для их широкого применения в педиатрической популяции пациентов в периоперационном периоде и при проведении интенсивной терапии [39].

Неврологические осложнения, такие как внутримозговые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция, могут определять неблагоприятные неврологические исходы лечения у недоношенных детей. Цель лечения в таком случае должна состоять в минимизации риска их возникновения или в уменьшении объема повреждения. Обеспечение прикроватного нейромониторинга пациента позволит профилактировать возможные нарушения церебральной гемодинамики [40]. Применение NIRS позволит оценить региональную церебральную оксигенацию, которая в сочетании с другими неинвазивными методами может дать более полное представление о конечно-тканевой перфузии.

Применение метода NIRS для профилактики церебрального повреждения также нашло применение в лечении пациентов неврологического профиля. Описано применение метода в ряде клинических случаев острой окклюзии внутренней сонной артерии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [5, 32]. При проведении медикаментозного и хирургического лечения данные о церебральной перфузии, полученные с помощью метода NIRS, использовались для принятия клинических решений. NIRS регулярно применяют во время сердечно-сосудистых операций для выявления острых неврологических событий, и существуют исследования, показавшие, что применение NIRS может приводить к улучшению исходов лечения пациентов при сосудистых катастрофах при использовании метода NIRS для определения пределов ауторегуляции с целью поддержания оптимального среднего АД, в том числе с целью профилактики возникновения повторных неврологических осложнений, включая внутримозговые кровоизлияния [48]. M. Bruckner и соавт. было проведено рандомизированное клиническое исследование SafeBoosC по применению NIRS в сочетании с персонализированными схемами лечения в первые 72 ч жизни недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела. Основным результатом было определение целевого диапазона 55–85% для церебральной оксигенации, и уровень церебральной гипоксии и гипероксии был значительно ниже у новорожденных, которым проводился NIRS-мониторинг, что улучшило исходы у исследуемых пациентов [28, 33].

В статистическом исследовании, проведенном M. Feldmann и соавт. по вопросу актуальности применения метода NIRS показано, что ближневолновая инфракрасная спектроскопия была наиболее распространенным методом оценки церебральной оксиметрии, используемым в 64, 80 и 72% случаев до, во время и после операции, в то время как при необходимости в нейровизуализации чаще всего применяется УЗИ головного мозга (транскраниальный допплер) – в 96 и 84% случаев до и после операции соответственно [17]. В отличие от других методов NIRS может обеспечить мониторинг органного кровотока или соотношения между доставкой и потребностью в кислороде, которые достаточно удобны для использования в самых разных клинических сценариях, но имеющаяся технология NIRS больше подходит для применения у новорожденных, младенцев и детей раннего возраста. Благо-

даря пониманию принципов и ограничений существующих и будущих устройств и их надлежащему применению, технологии, NIRS может сделать для мониторинга кровообращения то же, что пульсоксиметрия сделала для мониторинга дыхания: обеспечить непрерывную неинвазивную информацию, которая может значительно улучшить распознавание венозной десатурации, ишемии органов и гипоперфузии [34, 41].

Неинвазивная оценка церебральной оксигенации с помощью NIRS позволяет оценить регионарную перфузию ткани мозга как переменную соотношения доставки и потребления кислорода, что дает возможность использовать данную методику в разных клинических ситуациях для принятия решений в тактике интраоперационной защиты пациента. Необходимы дальнейшие исследования данного метода на отдельных когортах пациентов для развития мониторинга тканевой микроциркуляции, поскольку существующие методики применяются преимущественно в детской популяции.

Заключение

В будущем на роль применения методики ближневолновой инфракрасной спектроскопии может повлиять доступность аппаратов для мониторинга церебральной оксиметрии, которые можно использовать непрерывно в течение периоперационного ведения пациента и которые также будут включать возможность измерения церебральной перфузии и оценки пределов церебральной ауторегуляции. Более точное описание периоперационных изменений церебральной гемодинамики и оксигенации у пациентов детского возраста с ВПС может определить наиболее правильную интерпретацию значений NIRS. Различные модальности перфузиологического обеспечения, особенно во время проведения гипотермического ИК, делают задачу анализа данных, полученных методом NIRS, еще более сложной. Роль применения трансдермальной соматической NIRS при хирургической коррекции ВПС также требует дальнейшего изучения. Корреляция известных маркеров церебрального повреждения при проведении ИК во время операций на сердце у детей с данными NIRS-мониторинга позволит разработать единую концепцию эффективной защиты головного мозга от повреждений для улучшения индивидуальных отдаленных исходов лечения и профилактики возможных неврологических осложнений.

Конфликт интересов

А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Григорьев является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда No 22-15-00258, https://rscf.ru/project/22-15-00258/.

REVIEWS

Информация об авторах

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов, научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, старший преподаватель научно-образовательного отдела, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Author Information Form

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Ivkin Artem A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Anesthesiologist, Intensive Care Physician at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Grigoriev Evgeny V., MD, PhD, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Clinical Affairs, Leading Researcher at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issue of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8370-3083

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iliopoulos I., Cooper D.S., Reagor J.A., Koh W., Goldstein B.H., Khoury P.R., Morales D.L.S., Batlivala S. Absolute Versus Relative Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Cardiac Patients. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(3):204-212. doi: 10.1097/PCC.0000000000003118.

2. Menke J., Möller G. Cerebral near-infrared spectroscopy correlates to vital parameters during cardiopulmonary bypass surgery in children. Pediatr Cardiol. 2014;35(1):155-63. doi: 10.1007/s00246-013-0754-9.

3. Brandoni D.A., Martínez Da Bove M.P., Moreno G.E. Use of near infrared spectroscopy for hemodynamic monitoring in pediatrics. Arch Argent Pediatr. 2022;120(2):129-135. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.129.

4. Yamamoto M., Toki T., Kubo Y., Hoshino K., Morimoto Y. Age Difference of the Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation and Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. Pediatr Cardiol. 2022;43(7):1606-1614. doi: 10.1007/s00246-022-02889-x.

5. Holmgaard F., Vistisen S.T., Ravn H.B., Scheeren T.W.L. The response of a standardized fluid challenge during cardiac surgery on cerebral oxygen saturation measured with near-infrared spectroscopy. J Clin Monit Comput. 2020;34(2):245-251. doi: 10.1007/s10877-019-00324-w.

6. Levy P.T., Pellicer A., Schwarz C.E., Neunhoeffer F., Schuhmann M.U., Breindahl M., Fumagelli M., Mintzer J., de Boode W.; ESPR Special Interest Group "Near InfraRed Spectroscopy" (NIRS). Near-infrared spectroscopy for perioperative assessment and neonatal interventions. Pediatr Res. 2024;96(4):922-932. doi: 10.1038/s41390-021-01791-1.

7. Yoshitani K., Kawaguchi M., Ishida K., Maekawa K., Miyawaki H., Tanaka S., Uchino H., Kakinohana M., Koide Y., Yokota M., Okamoto H., Nomura M. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). J Anesth. 2019;33(2):167-196. doi: 10.1007/s00540-019-02610-y.

8. Qu J.Z., Kao L.W., Smith J.E., Kuo A., Xue A., Iyer M.H., Essandoh M.K., Dalia A.A. Brain Protection in Aortic Arch Surgery: An Evolving Field. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(4):1176-1188. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.035.

9. Erdoes G., Rummel C., Basciani R.M., Verma R., Carrel T., Banz Y., Eberle B., Schroth G. Limitations of Current Near-Infrared Spectroscopy Configuration in Detecting Focal Cerebral Ischemia During Cardiac Surgery: An Observational Case-Series Study. Artif Organs. 2018;42(10):1001-1009. doi: 10.1111/aor.13150.

10. Savluk O.F., Yilmaz A.A., Yavuz Y., Arisut S., Ukil Isildak F., Turkmen Karaagac A., Ozbek B., Cine N., Tuncer E., Ceyran H. Assessment of microcirculatory alteration by a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy in pediatric cardiac surgery: effect of cardiopulmonary bypass. Expert Rev Med Devices. 2024;21(3):249-255. doi: 10.1080/17434440.2024.2306155

11. Hu Z., Xu L., Zhu Z., Seal R., McQuillan P.M. Effects of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Internal Jugular Bulb Venous Oxygen Saturation, Cerebral Oxygen Saturation, and Bispectral Index in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(2):e2483. doi: 10.1097/MD.0000000000002483.

12. Zaleski K.L., Kussman B.D. Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Congenital Heart Disease. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(2):489-500. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.048.

13. Naguib A.N., Winch P.D., Sebastian R., Gomez D., Guzman L., Rice J., Tumin D., Galantowicz M., Tobias J.D. The Correlation of Two Cerebral Saturation Monitors With Jugular Bulb Oxygen Saturation in Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass for Congenital Heart Surgery. J Intensive Care Med. 2017;32(10):603-608. doi: 10.1177/0885066616663649.

14. Massey S.L., Weinerman B., Naim M.Y. Perioperative Neuromonitoring in Children with Congenital Heart Disease. Neurocrit Care. 2024;40(1):116-129. doi: 10.1007/s12028-023-01737-x.

15. Ma Y., Zhao L., Wei J., Wang Z., Lui S., Song B., Gong Q., Wang P., Wu M. Comparing near-infrared spectroscopy-measured cerebral oxygen saturation and corresponding venous oxygen saturations in children with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2022;11(8):1374-1388. doi: 10.21037/tp-22-345.

16. Klamt J.G., Vicente W.V.A., Garcia L.V., Carmona F., Abrão J., Menardi A.C., Manso P.H. Neuroprotective Anesthesia Regimen and Intensive Management for Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Review and Initial Experience. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32(6):523-529. doi: 10.21470/1678-9741-2016-0064.

17. Feldmann M., Hagmann C., de Vries L., Disselhoff V., Pushparajah K., Logeswaran T., Jansen N.J.G., Breur J.M.P.J., Knirsch W., Benders M., Counsell S., Reich B., Latal B. Neuromonitoring, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey. Pediatr Res. 2023;93(1):168-175. doi: 10.1038/s41390-022-02063-2.

18. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Моргун А.В. Обоснование защиты нейроваскулярной единицы на клинической модели искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):177-183. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

19. Khan I., Rehan M., Parikh G., Zammit C., Badjatia N., Herr D., Kon Z., Hogue C., Mazzeffi M. Regional Cerebral Oximetry as an Indicator of Acute Brain Injury in Adults Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Prospective Pilot Study. Front Neurol. 2018;9:993. doi: 10.3389/fneur.2018.00993.

20. Vedrenne-Cloquet M., Lévy R., Chareyre J., Kossorotoff M., Oualha M., Renolleau S., Grimaud M. Association of Cerebral Oxymetry with Short-Term Outcome in Critically ill Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. Neurocrit Care. 2021;35(2):409-417. doi: 10.1007/s12028-020-01179-9

21. Takegawa R., Hayashida K., Yin T., Choudhary R.C., Miyara S.J., Khalili H., Shoaib M., Endo Y., Molmenti E.P., Becker L.B. Real-Time Brain Monitoring by Near-Infrared Spectroscopy Predicts Neurological Outcome after Cardiac Arrest and Resuscitation in Rats: A Proof of Concept Study of a Novel Prognostic Measure after Cardiac Arrest. J Clin Med. 2021;11(1):131. doi: 10.3390/jcm11010131.

22. Thomas R., Shin S.S., Balu R. Applications of near-infrared spectroscopy in neurocritical care. Neurophotonics. 2023;10(2):023522. doi: 10.1117/1.NPh.10.2.023522.

23. Wong J.J., Chen C.K., Moorakonda R.B., Wijeweera O., Tan T.Y.S., Nakao M., Allen J.C.Jr., Loh T.F., Lee J.H. Changes

in Near-Infrared Spectroscopy After Congenital Cyanotic Heart Surgery. Front Pediatr. 2018;6:97. doi: 10.3389/fped.2018.00097.

24. Takeda Y., Yamamoto M., Hoshino K., Ito Y.M., Kato N., Wakasa S., Morimoto Y. Changes in Cerebral Hemodynamics During Systemic Pulmonary Shunt and Pulmonary Artery Banding in Infants with Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2023;44(3):695-701. doi: 10.1007/s00246-022-02999-6.

25. Ricci Z., Haiberger R., Tofani L., Romagnoli S., Favia I., Cogo P. Multisite Near Infrared Spectroscopy During Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients. Artif Organs. 2015;39(7):584-90. doi: 10.1111/aor.12424.

26. Scott J.P., Hoffman G.M. Near-infrared spectroscopy: exposing the dark (venous) side of the circulation. Paediatr Anaesth. 2014;24(1):74-88. doi: 10.1111/pan.12301.

27. Yagi Y., Yamamoto M., Saito H., Mori T., Morimoto Y., Oyasu T., Tachibana T., Ito Y.M. Changes of Cerebral Oxygenation in Sequential Glenn and Fontan Procedures in the Same Children. Pediatr Cardiol. 2017;38(6):1215-1219. doi: 10.1007/s00246-017-1647-0.

28. Bruckner M., Pichler G., Urlesberger B. NIRS in the fetal to neonatal transition and immediate postnatal period. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(2):101079. doi: 10.1016/j.siny.2020.101079.

29. Bertolizio G., DiNardo J.A., Laussen P.C., Polito A., Pigula F.A., Zurakowski D., Kussman BD. Evaluation of cerebral oxygenation and perfusion with conversion from an arterial-to-systemic shunt circulation to the bidirectional Glenn circulation in patients with univentricular cardiac abnormalities. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(1):95-100. doi: 10.1053/j.jvca.2014.06.001.

30. Altun D., Doğan A., Arnaz A., Yüksek A., Yalçinbaş Y.K., Türköz R., Sarioğlu T. Noninvasive monitoring of central venous oxygen saturation by jugular transcutaneous near-infrared spectroscopy in pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery. Turk J Med Sci. 2020;50(5):1280-1287. doi: 10.3906/sag-1911-135.

31. Loomba R.S., Rausa J., Sheikholeslami D., Dyson A.E., Farias J.S., Villarreal E.G., Flores S., Bronicki R.A. Correlation of Near-Infrared Spectroscopy Oximetry and Corresponding Venous Oxygen Saturations in Children with Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2022;43(1):197-206. doi: 10.1007/s00246-021-02718-7.

32. Abubakar M.O., Zanelli S.A., Spaeder M.C. Changes in Cerebral Regional Oxygen Saturation Variability in Neonates Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. Pediatr Cardiol. 202t;44(7):1560-1565. doi: 10.1007/s00246-023-03239-1.

33. Spaeder M.C., Surma V.J. Cerebral regional oxygen saturation variability in neonates following cardiac surgery. Pediatr Res. 2021;90(4):815-818. doi: 10.1038/s41390-020-01171-1.

34. Spaeder M.C., Klugman D., Skurow-Todd K., Glass P., Jonas R.A., Donofrio M.T. Perioperative Near-Infrared Spectroscopy Monitoring in Neonates With Congenital Heart Disease: Relationship of Cerebral Tissue Oxygenation Index Variability With Neurodevelopmental Outcome. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(3):213-218. doi: 10.1097/PCC.0000000000001056.

35. Yamamoto M., Mori T., Toki T., Itosu Y., Kubo Y., Yokota I., Morimoto Y. The Relationships of Cerebral and Somatic Oxygen Saturation with Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. Pediatr Cardiol. 2021;42(2):370-378. doi: 10.1007/s00246-020-02492-y.

36. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Цепокина А.В., Шукевич Д.Л. Послеоперационный делирий у детей при коррекции врожденных септальных пороков сердца. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021;18(2):62-68. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68

37. Li Y., Yin S., Fang J., Hua Y., Wang C., Mu D., Zhou K. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(6):639-48. doi: 10.1002/uog.13436.

38. Candan T., Candan M., Yildiz C.E., Gumustas M., Erenturk S., Yalcinbas Y.K. Comparison of bilateral cerebral and somatic tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in cyanotic and acyanotic pediatric patients receiving cardiac surgery. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020; 29;5:e320-e331. doi: 10.5114/amsad.2020.103377.

39. Lovett M.E., MacDonald J.M., Mir M., Ghosh S., O'Brien N.F., LaRovere K.L. Noninvasive Neuromonitoring Modalities in Children Part I: Pupillometry, Near-Infrared Spectroscopy, and Transcranial Doppler Ultrasonography. Neurocrit Care. 2024;40(1):130-146. doi: 10.1007/s12028-023-01730-4.

40. Korček P., Straňák Z., Širc J., Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. J Perinatol. 2017;37(10):1070-1077. doi: 10.1038/jp.2017.60.

41. Moses A.A., Zhigin V., Desir L., Sy H., Ellis J.A. Near-infrared spectroscopy in the diagnosis and management of acute internal carotid artery occlusion. BMJ Case Rep. 2024;17(9):e261413. doi: 10.1136/bcr-2024-261413.

42. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Хилажева Е.Д., Моргун А.В. Влияние трансфузии и гипоксии на клетки модели нейроваскулярной единицы in vitro. Общая реаниматология. 2024;20(1):37-42. doi:10.15360/1813-9779-2024-1-2350

43. Joffe R., Al Aklabi M., Bhattacharya S., Cave D., Calleja T., Garros D., Majesic N., Ryerson L., Morgan C. Cardiac Surgery-Associated Kidney Injury in Children and Renal Oximetry. Pediatr Crit Care Med. 2018;19(9):839-845. doi: 10.1097/PCC.0000000000001656.

44. Ruf B., Bonelli V., Balling G., Hörer J., Nagdyman N., Braun S.L., Ewert P., Reiter K. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. Crit Care. 2015;19(1):27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.

45. Modestini M., Hoffmann L., Niezen C., Armocida B., Vos J.J., Scheeren T.W.L. Cerebral oxygenation during pediatric congenital cardiac surgery and its association with outcome: a retrospective observational study. Can J Anaesth. 2020;67(9):1170-1181. doi: 10.1007/s12630-020-01733-1.

46. Abu-Sultaneh S., Hehir D.A., Murkowski K., Ghanayem N.S., Liedel J., Hoffmann R.G., Cao Y., Mitchell M.E., Jeromin A., Tweddell J.S., Hoffman G.M. Changes in cerebral oxygen saturation correlate with S100B in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(3):219-28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000055

47. Redlin M., Koster A., Huebler M., Boettcher W., Nagdyman N., Hetzer R., Kuppe H., Kuebler W.M. Regional differences in tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass for correction of congenital heart disease in neonates and small infants: relevance of near-infrared spectroscopy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136(4):962-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.058.

48. Zhang L., Liu L., Zhong Z., Jin H., Jia J., Meng L., Mo X., Shi X. The effect of selective cerebral perfusion on cerebral versus somatic tissue oxygenation during aortic coarctation repair in neonates and infants. BMC Anesthesiol. 2021;21(1):284. doi: 10.1186/s12871-021-01498-0..

49. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(3):47-55. doi:10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.

50. Ивкин А. А., Григорьев Е. В., Балахнин Д. Г., Чермных И. И. Интраоперационная трансфузия как фактор риска церебрального повреждения после кардиохирургических вмешательств у детей: проспективное наблюдательное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114

REFERENCES

1. Iliopoulos I., Cooper D.S., Reagor J.A., Koh W., Goldstein B.H., Khoury P.R., Morales D.L.S., Batlivala S. Absolute Versus Relative Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Cardiac Patients. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(3):204-212. doi: 10.1097/PCC.0000000000003118.

2. Menke J., Möller G. Cerebral near-infrared spectroscopy correlates to vital parameters during cardiopulmonary bypass surgery in children. Pediatr Cardiol. 2014;35(1):155-63. doi: 10.1007/s00246-013-0754-9.

3. Brandoni D.A., Martínez Da Bove M.P., Moreno G.E. Use

of near infrared spectroscopy for hemodynamic monitoring in pediatrics. Arch Argent Pediatr. 2022;120(2):129-135. English, Spanish. doi: 10.5546/aap.2022.eng.129.

4. Yamamoto M., Toki T., Kubo Y., Hoshino K., Morimoto Y. Age Difference of the Relationship Between Cerebral Oxygen Saturation and Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. Pediatr Cardiol. 2022;43(7):1606-1614. doi: 10.1007/s00246-022-02889-x.

5. Holmgaard F., Vistisen S.T., Ravn H.B., Scheeren T.W.L. The response of a standardized fluid challenge during cardiac surgery on cerebral oxygen saturation measured with near-infrared spectroscopy. J Clin Monit Comput. 2020;34(2):245-251. doi: 10.1007/s10877-019-00324-w.

6. Levy P.T., Pellicer A., Schwarz C.E., Neunhoeffer F., Schuhmann M.U., Breindahl M., Fumagelli M., Mintzer J., de Boode W.; ESPR Special Interest Group "Near InfraRed Spectroscopy" (NIRS). Near-infrared spectroscopy for perioperative assessment and neonatal interventions. Pediatr Res. 2024;96(4):922-932. doi: 10.1038/s41390-021-01791-1.

7. Yoshitani K., Kawaguchi M., Ishida K., Maekawa K., Miyawaki H., Tanaka S., Uchino H., Kakinohana M., Koide Y., Yokota M., Okamoto H., Nomura M. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). J Anesth. 2019;33(2):167-196. doi: 10.1007/s00540-019-02610-y.

8. Qu J.Z., Kao L.W., Smith J.E., Kuo A., Xue A., Iyer M.H., Essandoh M.K., Dalia A.A. Brain Protection in Aortic Arch Surgery: An Evolving Field. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(4):1176-1188. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.035.

9. Erdoes G., Rummel C., Basciani R.M., Verma R., Carrel T., Banz Y., Eberle B., Schroth G. Limitations of Current Near-Infrared Spectroscopy Configuration in Detecting Focal Cerebral Ischemia During Cardiac Surgery: An Observational Case-Series Study. Artif Organs. 2018;42(10):1001-1009. doi: 10.1111/aor.13150.

10. Savluk O.F., Yilmaz A.A., Yavuz Y., Arisut S., Ukil Isildak F., Turkmen Karaagac A., Ozbek B., Cine N., Tuncer E., Ceyran H. Assessment of microcirculatory alteration by a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy in pediatric cardiac surgery: effect of cardiopulmonary bypass. Expert Rev Med Devices. 2024;21(3):249-255. doi: 10.1080/17434440.2024.2306155

11. Hu Z., Xu L., Zhu Z., Seal R., McQuillan P.M. Effects of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Internal Jugular Bulb Venous Oxygen Saturation, Cerebral Oxygen Saturation, and Bispectral Index in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Study. Medicine (Baltimore). 2016;95(2):e2483. doi: 10.1097/MD.0000000000002483.

12. Zaleski K.L., Kussman B.D. Near-Infrared Spectroscopy in Pediatric Congenital Heart Disease. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(2):489-500. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.048.

13. Naguib A.N., Winch P.D., Sebastian R., Gomez D., Guzman L., Rice J., Tumin D., Galantowicz M., Tobias J.D. The Correlation of Two Cerebral Saturation Monitors With Jugular Bulb Oxygen Saturation in Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass for Congenital Heart Surgery. J Intensive Care Med. 2017;32(10):603-608. doi: 10.1177/0885066616663649.

14. Massey S.L., Weinerman B., Naim M.Y. Perioperative Neuromonitoring in Children with Congenital Heart Disease. Neurocrit Care. 2024;40(1):116-129. doi: 10.1007/s12028-023-01737-x.

15. Ma Y., Zhao L., Wei J., Wang Z., Lui S., Song B., Gong Q., Wang P., Wu M. Comparing near-infrared spectroscopy-measured cerebral oxygen saturation and corresponding venous oxygen saturations in children with congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2022;11(8):1374-1388. doi: 10.21037/tp-22-345.

16. Klamt J.G., Vicente W.V.A., Garcia L.V., Carmona F., Abrão J., Menardi A.C., Manso P.H. Neuroprotective Anesthesia Regimen and Intensive Management for Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: a Review and Initial Experience. Braz J Cardiovasc Surg. 2017;32(6):523-529. doi: 10.21470/1678-9741-2016-0064.

17. Feldmann M., Hagmann C., de Vries L., Disselhoff V., Pushparajah K., Logeswaran T., Jansen N.J.G., Breur J.M.P.J., Knirsch W., Benders M., Counsell S., Reich B., Latal B. Neuromonitoring, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey. Pediatr Res. 2023;93(1):168-175. doi: 10.1038/s41390-022-02063-2.

18. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Morgun A.V. Substantiation of protection of a neurovascular unit in the clinical model of cardiopulmonary bypass. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4):177-183. (In Russ.) https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-177-183

19. Khan I., Rehan M., Parikh G., Zammit C., Badjatia N., Herr D., Kon Z., Hogue C., Mazzeffi M. Regional Cerebral Oximetry as an Indicator of Acute Brain Injury in Adults Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Prospective Pilot Study. Front Neurol. 2018;9:993. doi: 10.3389/fneur.2018.00993.

20. Vedrenne-Cloquet M., Lévy R., Chareyre J., Kossorotoff M., Oualha M., Renolleau S., Grimaud M. Association of Cerebral Oxymetry with Short-Term Outcome in Critically ill Children Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. Neurocrit Care. 2021;35(2):409-417. doi: 10.1007/s12028-020-01179-9

21. Takegawa R., Hayashida K., Yin T., Choudhary R.C., Miyara S.J., Khalili H., Shoaib M., Endo Y., Molmenti E.P., Becker L.B. Real-Time Brain Monitoring by Near-Infrared Spectroscopy Predicts Neurological Outcome after Cardiac Arrest and Resuscitation in Rats: A Proof of Concept Study of a Novel Prognostic Measure after Cardiac Arrest. J Clin Med. 2021;11(1):131. doi: 10.3390/jcm11010131.

22. Thomas R., Shin S.S., Balu R. Applications of near-infrared spectroscopy in neurocritical care. Neurophotonics. 2023;10(2):023522. doi: 10.1117/1.NPh.10.2.023522.

23. Wong J.J., Chen C.K., Moorakonda R.B., Wijeweera O., Tan T.Y.S., Nakao M., Allen J.C.Jr., Loh T.F., Lee J.H. Changes in Near-Infrared Spectroscopy After Congenital Cyanotic Heart Surgery. Front Pediatr. 2018;6:97. doi: 10.3389/fped.2018.00097.

24. Takeda Y., Yamamoto M., Hoshino K., Ito Y.M., Kato N., Wakasa S., Morimoto Y. Changes in Cerebral Hemodynamics During Systemic Pulmonary Shunt and Pulmonary Artery Banding in Infants with Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2023;44(3):695-701. doi: 10.1007/s00246-022-02999-6.

25. Ricci Z., Haiberger R., Tofani L., Romagnoli S., Favia I., Cogo P. Multisite Near Infrared Spectroscopy During Cardiopulmonary Bypass in Pediatric Patients. Artif Organs. 2015;39(7):584-90. doi: 10.1111/aor.12424.

26. Scott J.P., Hoffman G.M. Near-infrared spectroscopy: exposing the dark (venous) side of the circulation. Paediatr Anaesth. 2014;24(1):74-88. doi: 10.1111/pan.12301.

27. Yagi Y., Yamamoto M., Saito H., Mori T., Morimoto Y., Oyasu T., Tachibana T., Ito Y.M. Changes of Cerebral Oxygenation in Sequential Glenn and Fontan Procedures in the Same Children. Pediatr Cardiol. 2017;38(6):1215-1219. doi: 10.1007/s00246-017-1647-0.

28. Bruckner M., Pichler G., Urlesberger B. NIRS in the fetal to neonatal transition and immediate postnatal period. Semin Fetal Neonatal Med. 2020;25(2):101079. doi: 10.1016/j.siny.2020.101079.

29. Bertolizio G., DiNardo J.A., Laussen P.C., Polito A., Pigula F.A., Zurakowski D., Kussman BD. Evaluation of cerebral oxygenation and perfusion with conversion from an arterial-to-systemic shunt circulation to the bidirectional Glenn circulation in patients with univentricular cardiac abnormalities. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2015;29(1):95-100. doi: 10.1053/j.jvca.2014.06.001.

30. Altun D., Doğan A., Arnaz A., Yüksek A., Yalçinbaş Y.K., Türköz R., Sarioğlu T. Noninvasive monitoring of central venous oxygen saturation by jugular transcutaneous near-infrared spectroscopy in pediatric patients undergoing congenital cardiac surgery. Turk J Med Sci. 2020;50(5):1280-1287. doi: 10.3906/sag-1911-135.

31. Loomba R.S., Rausa J., Sheikholeslami D., Dyson A.E., Farias J.S., Villarreal E.G., Flores S., Bronicki R.A. Correlation of Near-Infrared Spectroscopy Oximetry and Corresponding Venous Oxygen Saturations in Children with Congenital Heart Disease. Pediatr Cardiol. 2022;43(1):197-206. doi: 10.1007/s00246-021-02718-7.

32. Abubakar M.O., Zanelli S.A., Spaeder M.C. Changes in Cerebral Regional Oxygen Saturation Variability in Neonates

Undergoing Cardiac Surgery: A Prospective Cohort Study. Pediatr Cardiol. 202t;44(7):1560-1565. doi: 10.1007/s00246-023-03239-1.

33. Spaeder M.C., Surma V.J. Cerebral regional oxygen saturation variability in neonates following cardiac surgery. Pediatr Res. 2021;90(4):815-818. doi: 10.1038/s41390-020-01171-1.

34. Spaeder M.C., Klugman D., Skurow-Todd K., Glass P., Jonas R.A., Donofrio M.T. Perioperative Near-Infrared Spectroscopy Monitoring in Neonates With Congenital Heart Disease: Relationship of Cerebral Tissue Oxygenation Index Variability With Neurodevelopmental Outcome. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(3):213-218. doi: 10.1097/PCC.0000000000001056.

35. Yamamoto M., Mori T., Toki T., Itosu Y., Kubo Y., Yokota I., Morimoto Y. The Relationships of Cerebral and Somatic Oxygen Saturation with Physiological Parameters in Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Analysis Using the Random-Effects Model. Pediatr Cardiol. 2021;42(2):370-378. doi: 10.1007/s00246-020-02492-y.

36. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Tsepokina A. V., Shukevich D. L. Postoperative delirium in children undergoing treatment of congenital septal heart defects. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2021;18(2): 62–68. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-62-68 (In Russian)

37. Li Y., Yin S., Fang J., Hua Y., Wang C., Mu D., Zhou K. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(6):639-48. doi: 10.1002/uog.13436.

38. Candan T., Candan M., Yildiz C.E., Gumustas M., Erenturk S., Yalcinbas Y.K. Comparison of bilateral cerebral and somatic tissue oxygenation with near-infrared spectroscopy in cyanotic and acyanotic pediatric patients receiving cardiac surgery. Arch Med Sci Atheroscler Dis. 2020; 29;5:e320-e331. doi: 10.5114/amsad.2020.103377.

39. Lovett M.E., MacDonald J.M., Mir M., Ghosh S., O'Brien N.F., LaRovere K.L. Noninvasive Neuromonitoring Modalities in Children Part I: Pupillometry, Near-Infrared Spectroscopy, and Transcranial Doppler Ultrasonography. Neurocrit Care. 2024;40(1):130-146. doi: 10.1007/s12028-023-01730-4.

40. Korček P., Straňák Z., Širc J., Naulaers G. The role of near-infrared spectroscopy monitoring in preterm infants. J Perinatol. 2017;37(10):1070-1077. doi: 10.1038/jp.2017.60.

41. Moses A.A., Zhigin V., Desir L., Sy H., Ellis J.A. Near-infrared spectroscopy in the diagnosis and management of acute internal carotid artery occlusion. BMJ Case Rep. 2024;17(9):e261413. doi: 10.1136/bcr-2024-261413.

42. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Khilazheva E. D., Morgun A. V. The effect of transfusion and hypoxia on cells in an in vitro model of the neurovascular unit. General Reanimatology. 2024;20(1):37-42. doi:10.15360/1813-9779-2024-1-2350 (In Russian)

43. Joffe R., Al Aklabi M., Bhattacharya S., Cave D., Calleja T., Garros D., Majesic N., Ryerson L., Morgan C. Cardiac Surgery-Associated Kidney Injury in Children and Renal Oximetry. Pediatr Crit Care Med. 2018;19(9):839-845. doi: 10.1097/PCC.0000000000001656.

44. Ruf B., Bonelli V., Balling G., Hörer J., Nagdyman N., Braun S.L., Ewert P., Reiter K. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. Crit Care. 2015;19(1):27. doi: 10.1186/s13054-015-0760-9.

45. Modestini M., Hoffmann L., Niezen C., Armocida B., Vos J.J., Scheeren T.W.L. Cerebral oxygenation during pediatric congenital cardiac surgery and its association with outcome: a retrospective observational study. Can J Anaesth. 2020;67(9):1170-1181. doi: 10.1007/s12630-020-01733-1.

46. Abu-Sultaneh S., Hehir D.A., Murkowski K., Ghanayem N.S., Liedel J., Hoffmann R.G., Cao Y., Mitchell M.E., Jeromin A., Tweddell J.S., Hoffman G.M. Changes in cerebral oxygen saturation correlate with S100B in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med. 2014;15(3):219-28. doi: 10.1097/PCC.0000000000000055

47. Redlin M., Koster A., Huebler M., Boettcher W., Nagdyman N., Hetzer R., Kuppe H., Kuebler W.M. Regional differences in tissue oxygenation during cardiopulmonary bypass for correction of congenital heart disease in neonates and small infants: relevance of near-infrared spectroscopy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;136(4):962-7. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.12.058.

48. Zhang L., Liu L., Zhong Z., Jin H., Jia J., Meng L., Mo X., Shi X. The effect of selective cerebral perfusion on cerebral versus somatic tissue oxygenation during aortic coarctation repair in neonates and infants. BMC Anesthesiol. 2021;21(1):284. doi: 10.1186/s12871-021-01498-0..

49. Ivkin A. A., Grigoriev E. V., Shukevich D. L. Diagnostics of cognitive dysfunction in patients in the intensive care wards. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2018;15(3):47-55. doi:10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55. (In Russian)

50. Ivkin, A. A., Grigoryev, E. V., Balakhnin, D. G., Chermnykh, I. I. Intraoperative transfusion is a risk factor for cerebral injury after cardiac surgery in children: a prospective observational study // Annals of Critical Care. 2023;1:101–114. doi: 10.21320/1818-474X-2023-1-101-114. (In Russian)

Для цитирования: *Михайлова А.А., Ивкин А.А., Григорьев Е.В. Диагностическая значимость метода ближней инфракрасной спектроскопии в профилактике церебрального повреждения при хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 241-253. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-241-253*

To cite: *Mikhailova A.A., Ivkin A.A., Grigoriev E.V. Diagnostic significance of the near-infrared spectroscopy in the prevention of cerebral injury during surgical correction of congenital heart defects in children. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 241-253. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-241-253*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА «ОТКРЫТОМ» СЕРДЦЕ

М.А. Кузьмичкина, В.С. Кавешников

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 статье представлен анализ работ по изучению системного воспалительного ответа, возникающего при кардиохирургических вмешательствах. Обсуждены данные исследований относительно возможной медикаментозной поддержки, а также результаты экспериментальных работ, направленных на снижение воспалительной реакции. Предлагаются технологические решения, способствующие уменьшению выделения цитокинов при использовании аппаратов искусственного кровообращения.

Резюме

Рост числа операций по хирургической реваскуляризации миокарда неизбежно связан с изучением предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза после аортокоронарного шунтирования. Последние десятилетия изучается проблема системного воспалительного ответа, поскольку цитокины играют важную роль в развитии неотложных состояний. Целью данной работы явился анализ литературы, посвященный изучению роли динамики цитокинов при аортокоронарном шунтировании. В статье представлены данные работ, отражающие важность изучения динамики фактора некроза опухоли α, интерлейкинов. Помимо этого, проанализированы данные о влиянии используемых типов аппаратов искусственного кровообращения на изменение концентрации цитокинов. Оценена возможность медикаментозной коррекции системного воспалительного ответа. Получены данные о возможности использования метилпреднизолона, колхицина, пентоксифиллина у кардиохирургических пациентов с целью снижения уровней провоспалительных цитокинов. Экспериментальные работы по применению аденозина и моноклональных антител к фактору некроза опухоли α представляются перспективными, поскольку отмечено уменьшение повреждения миокарда и легких. Многочисленные работы в данном направлении подтверждают необходимость поиска методов эффективной коррекции воспалительного ответа после хирургической реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова Аортокоронарное шунтирование • Хирургическая реваскуляризация • Системный воспалительный ответ • Цитокины

Поступила в редакцию: *03.07.2024;* ***поступила после доработки:*** *27.08.2024;* ***принята к печати:*** *14.09.2024*

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF ORGAN DYSFUNCTION DURING OPEN HEART SURGERY

M.A. Kuzmichkina, V.S. Kaveshnikov

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

Highlights

• The article presents an analysis of works on systemic inflammatory response that occurs during cardiac surgery, as well as research data on promising pharmacological strategies and the results of experimental research aimed at reducing the inflammatory response. Moreover, the authors proposed technological solutions to reduce the release of cytokines during cardiopulmonary bypass.

Для корреспонденции: *Мария Анатольевна Кузьмичкина, kuzmariakuz@gmail.com; адрес: ул. Киевская, 111А, Томск, Российская Федерация, 634012*
Corresponding author: *Maria A. Kuzmichkina, kuzmariakuz@gmail.com; address: Kievskaya St., 111a, Tomsk, Russian Federation, 634012*

Abstract

The increase in the number of surgical revascularization procedures is one of the many reasons for the study of predictors of poor long-term prognosis after coronary artery bypass grafting (CABG). Recently, the issues associated with systemic inflammatory response have become even more urgent since cytokines play an important role in critical conditions. The aim of this work was to analyze the available data on the role of cytokines in CABG. The article presents research data reflecting the importance of studying the changes in tumor necrosis α (TNFα) and interleukins (IL), and the analysis of data on the impact of the types of circulatory assist devices on changes in cytokine concentration. The authors evaluated the possible pharmacological strategies to reduce the systemic inflammatory response, and obtained data on the possibility of using methylprednisolone, colchicine, and pentoxifylline in cardiac surgery patients to reduce the levels of pro-inflammatory cytokines. Experimental studies on the use of adenosine and monoclonal anti-TNFα antibodies seem promising due to a decrease in myocardial and lung injury. Numerous studies in this area confirm the need to develop methods for effective reduction of the inflammatory response after surgical myocardial revascularization.

Keywords Coronary artery bypass grafting • Surgical revascularization • Systemic inflammatory response • Cytokines

Received: *03.07.2024;* ***received in revised form:*** *27.08.2024;* ***accepted:*** *14.09.2024*

Список сокращений

АКШ – аортокоронарное шунтирование
ИК – искусственное кровообращение
ИЛ – интерлейкин
ПОН – полиорганная недостаточность
РС – работающее сердце
СВО – системный воспалительный ответ
ФНОα – фактор некроза опухоли α

В последнее десятилетие отмечен рост числа операций на сердце, в частности хирургической реваскуляризации миокарда. Широко применяемый в настоящее время метод хирургического лечения коронарной болезни сердца способствует избавлению пациента от стенокардии, предотвращению развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти, позволяя восстановить стандартную жизнедеятельность при данной патологии [1–4]. Наравне с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни больных после аортокоронарного шунтирования (АКШ) встает вопрос об улучшении долгосрочной эффективности данного метода лечения, что требует своевременной коррекции патологических состояний, способных снизить эффективность высокотехнологичного и дорогостоящего вмешательства [4, 5]. Последние годы активно обсуждается значение предикторов неблагоприятного отдаленного прогноза АКШ. К основным предикторам неблагоприятного отдаленного прогноза относят возраст на момент операции старше 60–65 лет, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, многососудистый коронарный атеросклероз, наличие мультифокального атеросклероза, сниженную фракцию выброса левого желудочка (< 50%), индексную операцию коронарного шунтирования по поводу острого коронарного синдрома, наличие в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда, пластику левого желудочка [6].

Одним из нерешенных вопросов в современной кардиохирургии является системный воспалительный ответ (СВО) [7]. При операциях на «открытом» сердце выделяют несколько этапов, способствующих запуску системной воспалительной реакции, в частности подключение к контуру искусственного кровообращения (ИК), кардиоплегию и постперфузионное повреждение органов мишеней, возникающее после снятия зажима с аорты и восстановления естественного кровообращения. Большое значение для развития системной воспалительной реакции имеет хирургическая травма. К наиболее опасным осложнениям СВО относят повреждение легких, шок, развитие почечной и полиорганной недостаточности (ПОН) [8].

Воспаление является ответом организма на повреждение тканей и представляет собой быструю, контролируемую гуморальную и клеточную реакцию [8]. Наряду с кардиохирургическими операциями одной из наиболее частых причин СВО является сепсис. Большое внимание исследователей было адресовано изучению механизмов СВО инфекционного генеза. Предложенные в 1991 г. критерии диагностики СВО изначально рассматривались в рамках проблемы септических осложнений, а не асептического воспаления, наблюдаемого при кар-

диохирургических операциях [9, 10]. Однако позже стало очевидным, что такой же СВО может развиваться в отсутствие инфекции. Сегодня под СВО понимают генерализованную, неспецифическую воспалительную реакцию на повреждение независимо от запустивших ее факторов [8].

В прошедшие десятилетия проведен ряд исследований по изучению механизмов воспалительного ответа. Неоспорима важная роль цитокинов в развитии неотложных состояний и ПОН. Цитокины – это растворимые моно- и полипептиды, действующие в качестве медиаторов иммунной системы. Данные вещества вырабатываются множеством клеток, в частности активированными моноцитами, тканевыми макрофагами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками, в ответ на различные физиологические и патологические стимулы. Цитокины играют центральную роль в поддержании гомеостаза и обеспечивают широкий спектр межклеточных взаимодействий. Они действуют в экстрацеллюлярном пространстве, вырабатываются на поверхности клетки и сигнализируют другой клетке путем взаимодействия с расположенными на ее поверхности специфическими цитокиновыми рецепторами, запуская в ней дальнейшие реакции. Различные цитокины могут оказывать провоспалительные, противовоспалительные или иммуномодулирующие эффекты, поддерживая баланс между гуморальным и клеточным звеном иммунного ответа [8]. К провоспалительным цитокинам, согласно большинству источников, относятся интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли α (ФНОα), γ-интерферон и др. Противовоспалительное звено медиаторов включает антагонисты рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1RA), ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β и др [8]. ИЛ-10 – мощный ингибитор выработки ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 [11].

Интерес к цитокинам в сердечно-сосудистой хирургии отмечается на протяжении более 30 лет. Хотя причинно-следственные механизмы не до конца изучены, внимание исследователей привлек тот факт, что повышение уровня провоспалительных цитокинов тесно связано с развитием неблагоприятных исходов после кардиохирургических операций [8]. У пациентов, у которых развиваются критические осложнения, выявляют значительное повышение уровня цитокинов по сравнению с неосложненным течением послеоперационного периода, в частности ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 и трансформирующий фактор роста β. [12]. Одновременное повышение уровня медиаторов с разнонаправленным действием позволяет предполагать, что прогноз после операций в условиях ИК зависит не столько от активности провоспалительных цитокинов, сколько от баланса между про- и противовоспалительными медиаторами [13].

С повышенным уровнем цитокинов у кардиохирургических больных связывают широкий круг клинически значимых проблем. В частности, повышенный послеоперационный уровень ИЛ-6 ассоциировался с развитием нарушения локальной сократимости левого желудочка и эпизодами ишемии миокарда [14], продолжительностью госпитального периода [15], риском развития послеоперационного делирия [16], выраженностью когнитивных нарушений в первую неделю после операции [17]. Кроме того, гипердинамический тип расстройства кровообращения, который может наблюдаться после операций на «открытом» сердце, по-видимому, связан с определенным профилем высвобождения медиаторов, в частности ИЛ-6 [18]. Плазменная концентрация ИЛ-6 в свою очередь коррелировала с длительностью ИК [16]. С концентрацией ИЛ-8 связывают развитие послеоперационной фибрилляции предсердий [19], когнитивных расстройств [17], а при уровне ФНОα > 20 пг/мл увеличивалась продолжительность интубации и медиастинального кровотечения [20]. При операциях в условиях ИК с активностью ФНОα, ИЛ-1β и ИЛ-6 связывают развитие рефрактерности миокарда к действию катехоламинов [21]. Увеличение плазменной концентрации ФНОα также ассоциируется со снижением сократимости миокарда у пациентов пожилого возраста, прооперированных в условиях ИК [8]. Есть данные, свидетельствующие о вовлеченности ИЛ-10 в развитие послеоперационной иммуносупрессии [22]. Повышенный уровень ИЛ-18 во время и после вмешательства на «открытом» сердце может способствовать развитию интерстициального фиброза, приводящего к повышению жесткости миокарда и развитию диастолической дисфункции левого желудочка [23].

Результаты многих исследований свидетельствуют о значимой роли ИК в развитии СВО у кардиохирургических больных. Известно, что процедура ИК признается моделью управляемой ишемии и реперфузии с дополнительными функциями кардиопротекции и прекондиционирования. Однако учитывая нефизиологичность данной процедуры, может запускаться ряд патологических механизмов, приводящих к развитию системного воспаления [8]. Так, кемеровскими учеными оценивалась динамика уровней ФНОα и ИЛ-1β при операциях протезирования клапанов сердца в условиях ИК [24]. В исследование был включен 71 пациент, которому в последующем выполнено хирургическое лечение. По результатам исследования, уровень ФНОα повышался при отсутствии инфекционного фактора, что может расцениваться как ответ на повреждение, возникающее в условиях ИК. В группе без осложнений в послеоперационном периоде уровень ФНОα статистически значимо увеличился в 8,5 раза от исходного (с 13,7 до 117,0 пг/мл) и в 11 раз в группе

с ПОН (с 13,7 до 152,7 пг/мл). В группе с осложненным течением послеоперационного периода не отмечено динамики концентрации ИЛ-1β (5,8 пг/мл в до- и послеоперационном периодах), в то время как у пациентов без осложнений данный показатель значимо повышался (с 1,8 до 3,1 пг/мл). Стоит указать, что исходный уровень ИЛ-1β был значимо выше в группе с осложненным течением [24].

В работе самарской группы исследователей был сделан акцент на изучении про- и противовоспалительных цитокинов. Повышенный исходно уровень ИЛ-6 (21,4 пг/мл) может свидетельствовать об активности воспалительного процесса, вызванного системным атеросклерозом, а также другими причинами. Послеоперационная концентрация ИЛ-6 статистически значимо возрастала до 47,2 пг/мл. Также отмечалась статистически значимая периоперационная динамика ИЛ-8 и ИЛ-10, однако уровень показателей оставался в пределах референсных значений [25].

Интересные результаты получены при сравнении системной воспалительной реакции у пациентов, оперированных в условиях ИК и на работающем сердце (РС). В одной из исследований был включен 91 пациент с ишемической болезнью сердца, перенесший АКШ в условиях ИК. Показано, что у всех больных наблюдался дисбаланс в виде повышения уровней ИЛ-1RA, ИЛ-6 и ИЛ-10, а также снижения ИЛ-12 [26]. В исследовании, выполненном в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, авторами также изучена динамика цитокинов среди различных групп кардиохирургических пациентов [27]. Аналогично результатам вышепредставленной работы, выявлено статистически значимое повышение концентрации ИЛ-6 сразу, через 6 и 24 ч после операции среди всех пациентов. Примечательно, что уровень ИЛ-10 значительно увеличивался у больных, оперированных на РС без применения ИК и кардиоплегии в условиях нормотермии, и при выполнении АКШ на РС в условиях нормотермии и параллельного ИК исходно, через 6 и 24 ч после операции. Кроме этого, выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи уровня ИЛ-8 и развития острой сердечной ($r = 0,45$) и полиорганной ($r = 0,55$) недостаточности, что указывает на значимую роль ИЛ-8 в развитии повреждения миокарда, а также ПОН [27].

В других работах также установлено повышение уровня ИЛ-6 после хирургической реваскуляризации как при операциях на РС, так и с использованием ИК [28]. В исследование был включен 41 пациент, 21 из них было выполнено АКШ на РС, 20 – АКШ с ИК. Исходно в обеих группах уровень ИЛ-6 был менее 2 пг/мл. В первые сутки после АКШ уровень ИЛ-6 возрастал, составив 37 и 40 пг/мл ($p > 0,05$) соответственно, на 3-и и 7-е сут его уровень в группах также не различался. Схожие результаты отмечены в работе P. Biglioli и коллег [29]. Ученые пришли к выводу, что острый воспалительный ответ, наблюдаемый в обеих группах, является результатом хирургической травмы, а не ИК. Также в качестве обоснования отсутствия различий между группами высказано предположение о том, что выполнение операции на РС осуществляется в условиях нормотермии, что может ограничивать устойчивость миокарда к ишемии и повышать риск повреждения миокарда [30]. По мнению J. Litmathe и соавт., СВО развивается не в результате ИК, а в ситуации, когда эндотелиоциты и лейкоциты априори находятся в активированном состоянии. Такие обстоятельства способствуют нарушению микроциркуляции и развитию ПОН [31]. В отличие от вышеприведенных работ концентрация ИЛ-1RA, ИЛ-8 и ИЛ-10 была сравнительно выше в группе оперированных в условиях ИК по сравнению с операциями на РС [17], что контрастирует с результатами исследования [27] в отношении динамики ИЛ-10.

Продолжаются дискуссии о триггерах выработки цитокинов при операциях на «открытом» сердце. Большинство авторов едины во мнении, что первичным триггером является прямая активация системы комплемента, происходящая при контакте крови с неэндотелизированной поверхностью контура ИК [32, 33]. При данном процессе происходит повреждение форменных элементов крови, развивается оксидативный стресс, запускаются воспалительная реакция и антиоксидантные механизмы. Анализ экспрессии генов показывает, что данные процессы происходят практически одновременно и прекращаются при восстановлении естественного кровообращения [32]. Исследования показывают, что миокард, находящийся в состоянии кардиоплегии, а также исключенные из кровообращения легкие могут быть источниками интраоперационного повышения ИЛ-6 и ИЛ-8 во время ИК. [29]. Воспалительная реакция, которая развивается в ответ на подключение ИК, сопровождается генерализованной дисфункцией эндотелия, имеющей центральное значение в развитии расстройств микроциркуляции. Ключевую роль в механизме ее развития играют ФНОα и ИЛ-1β. Данные медиаторы связываются с рецепторами на поверхности эндотелия и при участии транскрипционного фактора NF-kB активируют специфический набор генов, ответственных за выработку Е-селектина, межклеточных молекул адгезии, ИЛ-8, необходимых в свою очередь для активации эндотелия [8]. В результате происходит снижение продукции NO и вазодилататоров простациклинового ряда, приводящее к ослаблению эндотелийзависимой вазодилатации [34]. Важнейшую роль в дальнейшем повреждении эндотелия играют механизмы клеточного иммунного ответа, в частности адгезия нейтрофилов к эндотелию. Полагают, что данный механизм может лежать

в основе секвестрации лейкоцитов, наблюдаемой при подключении ИК. Эндотелий возвращается в нормальное состояние и утрачивает адгезивные свойства вскоре после нормализации уровней цитокинов и комплемента [8].

Дополнительным триггером выработки цитокинов, по-видимому, выступают снижение эффективности гепарина и развитие гиперкоагуляции, наблюдаемое во время операции. Об этом свидетельствует тот факт, что среди пациентов, у которых впоследствии развился СВО, значительный рост плазменной концентрации ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 во время операции наблюдался через 30 мин после снижения эффективности гепарина. Авторы подчеркивают, что данный механизм особенно актуален в условиях ранее активированного воспалительного ответа [35]. Кроме того, при повреждении эндотелия посредством таких медиаторов, как ФНОα и ИЛ-1β, стимулируется экспрессия тканевого фактора, активирующего внешний путь коагуляционного каскада. Есть данные об антагонизме между повышенными значениями ФНОα и активностью протеина С, что также способствует гиперкоагуляции [36].

На продукцию цитокинов могут влиять генетические факторы. В частности, полиморфизм гена ИЛ-6 (–572G > C, –174G > C) связывают с повышенной продукцией ряда цитокинов. Также широко распространенный однонуклеотидный полиморфизм гена ИЛ-18 (9 545T > G) ассоциирован с повышенной выработкой ИЛ-18 и ФНОα и обратно коррелировал с продукцией противовоспалительного ИЛ-10. При анализе активности матричной РНК в моноцитах показана повышенная активность генов ИЛ-6 и ИЛ-8, достигающая пика после окончания операции и приходящая в норму через 24 ч. По данным протеомного анализа, экспрессия отдельных цитокинов (ФНОα, ИЛ-8, ИЛ-10) наблюдалась исключительно после ИК, тогда как в отношении других (ИЛ-6, γ-интерферон) схожая, но слегка отсроченная динамика определена при операциях на РС [37]. Кроме того, выявлена зависимость дооперационных уровней ИЛ-6 и ФНОα от длительности ишемической болезни сердца на момент операции с более высокими значениями данных показателей при быстром развитии заболевания [38].

По мнению большинства авторов, центральной причиной СВО является постперфузионный синдром, при котором происходит клинически значимое реперфузионное повреждение органов мишеней – головного мозга, почек, сердца, легких, печени. Восстановление перфузии при снятии зажима с аорты вызывает активацию ключевых показателей воспалительного ответа [8]. Реперфузия ишемизированного сердца может обусловливать повреждение миокарда. Данный процесс усугубляется тем, что во время операций на «открытом» сердце миокард подвергается глобальной ишемической кардиоплегии. Реперфузионное повреждение миокарда активирует нейтрофилы, которые вызывают воспалительную реакцию, приводящую к образованию реактивных форм кислорода, высвобождению цитокинов и активации комплемента, что приводит к резкому усилению СВО и дальнейшему повреждению миокарда [39]. Реперфузия ишемизированного миокарда при АКШ приводит к значительному повышению плазменного уровня ИЛ-6, ИЛ-10 и Е-селектина. Миокард может быть источником и других провоспалительных цитокинов, в частности ФНОα и ИЛ-8 [29]. Ряд авторов полагают, что миокард, а не легкие является преобладающим источником высвобождения данных медиаторов при восстановлении естественного кровотока, в то время как легкие не высвобождают, а служат акцептором цитокинов при реперфузии. С этой точки зрения решающее значение в патогенезе СВО имеет не ИК, а ишемия миокарда [40].

Согласно устоявшейся точке зрения, повреждение легких неизбежно при операциях на сердце, проводимых в условиях ИК. Легкие особенно восприимчивы к повреждению по двум основным причинам. Во-первых, это единственный орган, пропускающий через себя весь сердечный выброс. Во-вторых, в связи с достаточно малым диаметром легочных капилляров (≤ 15 мкм) при прохождении по ним нейтрофилы подвергаются деформации, что способствует замедлению скорости, адгезии к эндотелию, приводящему к расстройству микроциркуляции [41]. Повреждение, возникающее во время операции, еще больше усугубляется реперфузионным повреждением по ее окончании [42]. При повреждении легких вследствие реперфузии помимо прочих показателей воспалительного каскада отмечается быстрое повышение концентраций ФНОα, γ-интерферона, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-18. Однако за развитие полного реперфузионного повреждения ответственны два ключевых компонента – ФНОα и транскрипционный фактор NF-kB. Большинство перечисленных медиаторов высвобождаются альвеолярными макрофагами и участвуют в сложных механизмах межклеточного взаимодействия, способствуя, в частности, активации молекул адгезии, эндотелиоцитов, а также привлечению новых лейкоцитов в очаг воспаления. Важнейшим медиатором также является ИЛ-8, который инициирует высвобождение из активированных нейтрофилов в легких ФНОα и γ-интерферона [43]. В отличие от других цитокинов концентрация ИЛ-8 повышается при восстановлении естественного кровотока. Через два часа после реперфузии уровень ИЛ-8 в легочной ткани обратно коррелировал с функцией легких [44]. В ответ на реперфузию повышается экспрессия ФНОα и ИЛ-1. Уровень данных цитокинов коррелирует со степенью секве-

страции нейтрофилов, отеком легких и проницаемостью капилляров, что свидетельствует об их важной роли в развитии реперфузионного повреждения легких на ранних стадиях [43].

После операций на «открытом» сердце повышение концентрации провоспалительных цитокинов наблюдается не только в плазме, но и в цереброспинальной жидкости. Отмечена прямая связь между уровнем таких медиаторов в цереброспинальной жидкости, частотой и степенью выраженности когнитивных нарушений. В ответ на реперфузионное повреждение центральной нервной системы происходит активация экспрессии генов, ответственных за выработку ряда провоспалительных цитокинов, в частности ФНОα. Значимую роль данного медиатора в развитии послеоперационных когнитивных расстройств подтверждают данные экспериментальных исследований, в одном их которых периферическая блокада ФНОα снижала вероятность развития когнитивных нарушений у мышей. Показан значимый вклад в развитие послеоперационных когнитивных расстройств таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-8, γ-интерферон индуцируемый белок 10, моноцитарный хемотаксический белок 1 [17]. Помимо повышения уровней ИЛ-6, ИЛ-10 у пациентов с развившейся послеоперационной когнитивной дисфункцией, обусловленной нейровоспалением, наблюдалось повышение уровня фактора роста нервов через 24 ч с пиковым значением на 7-е сут после АКШ [45].

В результате системной воспалительной реакции может происходить повреждение печени и почек. Отмечается, что после ИК может наблюдаться снижение перфузии печени длительностью до 24 ч, возникающее в результате венозного застоя с последующим повышением уровня вазоконстриктора эндотелина. Есть данные о вовлеченности ФНОα и ИЛ-6 в развитие гепатоцеллюлярной дисфункции. Повреждение почек при кардиохирургических операциях может быть обусловлено как эффектами ИК, так и реперфузионным повреждением. Описано несколько механизмов, приводящих к почечной гипоперфузии в условиях ИК. Повышение уровня ФНОα способствует отложению фибрина в почечных клубочках, а также вазоконстрикции, что приводит к снижению фильтрационной функции почек [8, 46].

Определенный интерес представляет периоперационная динамика цитокинов. Сообщается о возможности умеренного повышения ряда медиаторов, в частности ФНОα и ИЛ-6, во время операции в условиях ИК [29]. Большинство цитокинов демонстрируют быстрый подъем в раннем послеоперационном периоде, за которым следует быстрый спад. Так, по данным I. Risnes и соавт. [33], наблюдалось 50-кратное повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 сразу после операции с последующим возвращением к предоперационному уровню в течение двух дней. Есть сообщения о более ранней нормализации данного показателя – в течение 2–4 ч после операции [29]. Также относительно раннее повышение характерно для ИЛ-6 (в 4 раза), ИЛ-8 (в 6 раз), ФНОα (в 3,5 раза) и ИЛ-1β (в 1,3 раза), но пик наблюдается несколько позже – через 2 ч после операции. В отличие от остальных медиаторов двукратное повышение уровня ИЛ-6 может сохраняться до двух недель после операции. Интересно отметить, что повышенный уровень ИЛ-6 выявлялся за 7 ч и достигал пика за 43 ч до повышения максимальных значений С-реактивного белка [47]. Постепенный рост в послеоперационном периоде характерен для ИЛ-8 с более интенсивной динамикой в ранние послеоперационные часы, наблюдаемой при использовании ИК. По сравнению с миниинвазивным АКШ послеоперационный рост ФНОα наблюдался как при использовании ИК, так и при вмешательствах на РС с тенденцией к более интенсивной динамике в группе ИК в раннем послеоперационном периоде. Динамика ИЛ-6 практически не различалась при АКШ в условиях ИК, на РС и миниинвазивных вмешательствах, при этом максимальные значения ИЛ-6 наблюдались в интервале 6–12 ч после операции [29]. Авторы подчеркивают, что именно ранний подъем противовоспалительного ИЛ-10 принципиально отличает динамику цитокинов при операциях на «открытом» сердце от профиля, характерного для инфекционных осложнений [8, 18, 33].

Авторы обращают внимание на возможности прогнозирования СВО у кардиохирургических больных. Отечественными исследователями предложен прогностический фактор развития осложненного СВО в виде повышенного дооперационного уровня ИЛ-10 и ИЛ-12 [26]. Определение растворимого рецептора ФНО p55 также может быть использовано в качестве прогностического маркера цитокинемии, СВО и ПОН при кардиохирургических операциях, проводимых в условиях ИК [48].

Изучены возможности различных подходов, направленных на снижение активности провоспалительных цитокинов при операциях на «открытом» сердце. При вмешательствах в условиях ИК селективное очищение кишечника приводило к сокращению содержания грамотрицательной микрофлоры, но не влияло на развитие эндотоксемии и периоперационную динамику цитокинов [49]. Тип вмешательства на «открытом» сердце не оказывал значимого влияния на уровни ИЛ-8 в течение 24 ч после операций, выполненных в условиях ИК [50]. Менее выраженная воспалительная реакция наблюдалась при операциях на аорте в условиях уменьшенного по сравнению со стандартным контуром ИК. Тем не менее такой подход не позволял полностью предотвратить развитие воспалительной реакции [51].

Оценено влияние пульсирующего режима ИК, производимого как роликовыми, так и центрифужными аппаратами ИК. Более низкие значения ИЛ-8 наблюдались в течение 18 ч после операции при использовании роликового ИК с пульсирующим режимом по сравнению с центрифужным непульсирующим кровотоком. В других работах не выявлено разницы в динамике ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα между пульсирующим и непульсирующим кровотоком, производимым как роликовыми, так и центрифужными аппаратами ИК. Также показаны более высокие значения противовоспалительного ИЛ-10 сразу и в течение 48 ч после операции при использовании пульсирующего режима ИК [52].

Предпринимались попытки технологического усовершенствования контура ИК с целью повышения биосовместимости. Так, использование ИК с поверхность-модифицирующими добавками не оказывало влияния на периоперационную динамику ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 [53]. В другой работе ИЛ-6 и ФНОα снижались, а ИЛ-10 повышался при использовании оксигенаторов с полипептидным по сравнению с альбуминовым покрытием [54]. Применение экстракорпоральной гемосорбции с помощью устройства CytoSorb не влияло на периоперационную динамику ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 [55]. Использование гемофильтра из сульфонированного полиакрилнитрила по сравнению с фильтром из триацетатцеллюлозы сопровождалось более низкими значениями ФНОα и ИЛ-6, но не влияло на уровень ИЛ-10 и ИЛ-1RA на момент окончания ИК, что соотносилось с более благоприятной динамикой параметров дыхания и почечной функции [56]. Схожие результаты получены у детей [14].

Кардиотомная кровь содержит повышенный уровень различных медиаторов воспаления, в том числе ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8. Продемонстрировано, что «отмывание» крови из кардиотомного резервуара значительно снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 через 6 ч после ИК. Выявленный эффект продолжался менее 24 ч [42].

Одним из способов профилактики системного воспаления в настоящее время рассматривается гипотермическое ИК. Защитные эффекты гипотермии реализуются за счет ряда механизмов. Помимо метаболической супрессии, проявляющейся снижением скорости метаболических процессов и потребления кислорода, гипотермия замедляет высвобождение медиаторов воспаления [57]. Кроме снижения уровня медиаторов воспаления гипотермия также оказывает опосредованное влияние на развитие СВО в виде уменьшения скорости потока в аппарате ИК и снижения скорости дренажных насосов, способствующих травматизации форменных элементов крови [58]. В то же время имеются данные, демонстрирующие отсутствие влияния гипотермии на уровень провоспалительных цитокинов [59]. Противоречивые данные требуют более детального изучения эффектов гипотермии при ИК.

Изучалось влияние стратегии открытых легких и щадящих режимов вентиляции на динамику цитокинов. Обнаружено, что по сравнению с традиционным режимом вентиляции стратегия открытых легких не влияла на динамику ФНОα, ИЛ-6, но приводила к более быстрому снижению ИЛ-8 по окончании ИК [60]. Щадящий режим вентиляции не оказывал влияния на динамику ФНОα и ИЛ-6 [61].

Ряд исследований был посвящен влиянию медикаментозной терапии на периоперационную динамику цитокинов. Продемонстрирована возможность снижения уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНОα у кардиохирургических больных при лечении метилпреднизолоном [55, 62]. При этом лечение приводило к повышению уровня ИЛ-8 в спиномозговой жидкости. Данный препарат снижал уровни провоспалительных цитокинов более эффективно, чем гемосорбция, но не улучшал клинические исходы [55]. Высокие дозы метилпреднизолона не приводили к более выраженному снижению провоспалительных цитокинов у детей [63].

Использование колхицина сопровождалось повышенной экспрессией ИЛ-10 на 10-е сут после кардиохирургического вмешательства и коррелировало с меньшим риском послеоперационного плеврита [64]. Продемонстрированы более низкие уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 при использовании в качестве анестетика десфлурана по сравнению с пропофолом [65]. По сравнению с севофлураном и фентанилом комбинация пропофола и морфина сопровождалась менее выраженной динамикой ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-8 в течение 24 ч после операции в условиях ИК [66]. Аналогичные результаты в отношении трех данных медиаторов ранее получены при сравнении морфина с фентанилом, с менее выраженной динамикой в течение 3 ч после операции в группе морфина, но без значимого влияния на клинические показатели [67].

Наблюдались более низкие послеоперационные уровни ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-8 при назначении пентоксифиллина перорально за 5 дней до операции [68]. Авторы объясняют полученные результаты протективным действием препарата в отношении миокарда и легких. Последние годы ведутся экспериментальные работы по применению аденозина с целью нейтрализации ФНОα и моноклональных антител к ФНОα для уменьшения повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии [69, 70]. При введении антител к ФНОα повреждение сосудов легких снижалось на 49% [71]. В определенной мере к снижению СВО может приводить назначение нитропруссида натрия. Более низкие значения ИЛ-6 наблюдались через 24 ч после окончания ИК

в группе лечения данным препаратом по сравнению с контролем [72]. Более низкие уровни цитокинов определены при назначении ингибиторов протеазы, в частности ИЛ-6 и ИЛ-8 при лечении высокими дозами улинастатина [73] и ФНОα – при лечении апротинином [14].

Заключение

Цитокины играют центральную роль в механизмах регуляции СВО при операциях на «открытом» сердце. Повышение их уровня тесно связано с развитием клинически значимых, в том числе критических, осложнений. Ведущее значение в развитии СВО в результате использования ИК имеют ФНОα и ИЛ-1β. При гиперкоагуляционном состоянии дополнительную роль могут играть ИЛ-6 и ИЛ-10. Для реперфузионного повреждения миокарда наиболее типично повышение ИЛ-1, ФНОα и ИЛ-6. При реперфузионном повреждении легких ключевая роль принадлежит ИЛ-1 и ФНОα на ранних и ИЛ-8 на более поздних стадиях данного процесса. ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8 и γ-интерферон ассоциированы с развитием послеоперационного делирия и когнитивных расстройств. ФНОα и ИЛ-6 участвуют в развитии гепатоцеллюлярной дисфункции, а ФНОα и др. являются факторами повреждения почек. Дооперационные уровни ИЛ-10, ИЛ-12, растворимого рецептора ФНО p55 рассматриваются в качестве предикторов цитокинемии при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. При быстро прогрессирующем течении ишемической болезни сердца отмечены более высокие дооперационные уровни ФНОα и ИЛ-6. Интенсивность динамики отдельных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) отчасти обусловлена генетически. В послеоперационном периоде наиболее раннее и мощное повышение характерно для ИЛ-10, ИЛ-8 и ИЛ-6. Менее интенсивная динамика типична для ФНОα и ИЛ-1. Уровень большинства цитокинов возвращается к дооперационному значению в течение 48 ч. Исключение составляет ИЛ-6, двукратное повышение которого может выявляться через 14–30 дней после операции. При операциях на РС отмечена менее выраженная динамика ФНОα, ИЛ-8, ИЛ-10, в то время как для других цитокинов (ИЛ-6, γ-интерферон) характерна схожая с операциями в условиях ИК, но более отсроченная динамика. Интенсивный рост противовоспалительного ИЛ-10, наблюдаемый по окончании операции, принципиально отличает динамику цитокинов при кардиохирургических вмешательствах от профиля, характерного для инфекционных осложнений. Ряд технологий позволяет снизить концентрацию цитокинов, в частности применение сокращенного контура ИК, оксигенаторов с полипептидным покрытием, гемофильтра из сульфонированного полиакрилнитрила, отмывание крови из кардиотомного резервуара. Продемонстрирована возможность снижения уровня ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8 при использовании метилпреднизолона, морфина, десфлурана, пентоксифиллина, протеазных ингибиторов улинастатина и апротинина. Благоприятное влияние на динамику отдельных цитокинов отмечено при применении колхицина, аденозина, моноклональных антител к ФНОа. В большинстве исследований достигнутое снижение уровня цитокинов ассоциировалось с отдельными положительными эффектами, но, как правило, существенно не влияло на клиническое течение послеоперационного периода.

Таким образом, цитокины действуют по принципу «один ко многим» [37], при котором один медиатор производит несколько эффектов, на каждый из которых в свою очередь влияет несколько разных цитокинов. Именно с этим связывают ограниченную эффективность вмешательств, нацеленных на подавление отдельных медиаторов. Перспектива дальнейших исследований, по-видимому, лежит в русле поиска узловых элементов сигнальных путей цитокинов, открытие которых позволит разработать новые методы лечения и профилактики системной воспалительной реакции.

Конфликт интересов

М.А. Кузьмичкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.С. Кавешников заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Кузьмичкина Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатория 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** 0000-0002-5587-3947

Кавешников Владимир Сергеевич, кандидат медицинских наук руководитель лаборатории регистров сердечно-

Author Information Form

Kuzmichkina Maria A., MD, PhD, Researcher at the Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5587-3947

Kaveshnikov Vladimir S., MD, PhD, Head of Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions

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

and Telemedicine, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0211-4525

Вклад авторов в статью

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

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

Author Contribution Statement

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокян Л.Г., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Казарян А.В., Морчадзе Б.Д., Терешина Ю.С. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста. Анналы хирургии. 2012; 2: 15–21.

2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия - 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2015.

3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Милиевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В.. Сердечно-сосудистая хирургия - 2016. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Москва: НМЦССХ им. А. Н. Бакулева. 2017.

4. Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Реабилитация пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию, с позиции восстановления трудоспособности. Клиническая медицина. 2020; 98(4): 266-274. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274

5. Кондрикова Н.В., Помешкина С.А., Барбараш О.Л. Пациент после коронарного шунтирования: фокус на восстановление трудоспособности. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 5 (107): 109–114. doi: 10.20333/2500136–2017–5–109–114

6. Кавешников В.С., Кузьмичкина М.А., Серебрякова В.Н. Предикторы отдаленного прогноза у пациентов, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022; 18(6): 710–716. doi: 10.20996/1819–6446–2022–12–09

7. Кричевский Л.А., Рыбаков В.Ю., Дворядкин А.А., Проценко Д.Н. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Анестезиология и реаниматология (Медиа сфера). 2021; 3: 94–102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194

8. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology. 2002; 97(1): 215–52. doi: 10.1097/00000542–200207000–00030.

9. Чарная М.А., Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Гладышева В.Г. Кардиоспецифичные биомаркеры в кардиологии и кардиохирургии. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 3(3): 26–33.

10. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Chereshnev V.A., Gusev E.Yu. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012; 14(1–2): 9–20.

11. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P., Rolland B., Silvester W., Vouhé P., Safran D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology. 1996; 85(5): 965–76. doi: 10.1097/00000542–199611000–00003.

12. Sablotzki A., Mann V., Simm A., Czeslick E. Changes in the cytokine network through ESCalating SIRS after heart surgery. Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 2001; 36(9): 552–9. doi: 10.1055/s-2001–17262.

13. McBride W.T., McBride S.J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. Curr. Opin. Anaesthesiol. 1998; 11(1): 15–22. doi: 10.1097/00001503–199802000–00004.

14. Hill G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1998; 12(2 Suppl 1): 21–5.

15. Ai A.L., Hall D., Bolling S.F. Interleukin-6 and Hospital Length of Stay after Open-heart Surgery. Biol. Psichiatr. Psichofarmakol. 2012; 14(2): 79–82.

16. Plaschke K., Fichtenkamm P., Schramm C., Hauth S., Martin E., Verch M., Karck M., Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. Intensive. Care. Med. 2010; 36(12): 2081–9. doi: 10.1007/s00134–010–2004–4.

17. Овчинников Д.А., Амосов Д.Д., Воробьев Е.А., Гарнюк В.В., Бельтюков П.П., Гребенник В.К., Гордеев М.Л., Баранцевич Е.Р.Когнитивная дисфункция и содержание в крови маркеров воспалительного ответа у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 2017; 117(4): 5–10. doi: 10.17116/jnevro2017117415–10.

18. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61(6): 1714–20. doi: 10.1016/0003–4975(96)00055–0.

19. Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., Nieminen R., Moilanen E., Tarkka M.R. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. World. J. Surg. 2008; 32(12): 2643–9. doi: 10.1007/s00268–008–9758–7.

20. Abacilar F., Dogan O.F., Duman U., Ucar I., Demircin M., Ersoy U., Dogan R., Boke E. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. Heart. Surg. Forum. 2006; 9(4): E703–9. doi: 10.1532/HSF98.20061012.

21. Oddis C.V., Finkel M.S. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. Eur. J. Pharmacol. 1997; 320(2–3): 167–74. doi: 10.1016/s0014–2999(96)00912–0.

22. Klava A., Windsor A.C., Farmery S.M., Woodhouse L.F., Reynolds J.V., Ramsden C.W., Boylston A.W., Guillou P.J. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. Arch. Surg. 1997; 132(4): 425–9. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430280099016.

23. Platis A., Yu Q., Moore D., Khojeini E., Tsau P., Larson D. The effect of daily administration of IL-18 on cardiac structure and function. Perfusion. 2008; 23(4): 237–42. doi: 10.1177/0267659108101511.

24. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 71–76.

25. Рубаненко О.А. Влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у пациентов с ишемической болезнью сердца. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016; 140(1): 18–22.

26. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Цитокины и воспаление. 2015; 14(2): 48–55.

27. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н., Абуков С.Т., Бузиашвили В.Ю., Климович Л.Г.. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 8(1): 4–11. doi: 10.17116/kardio2015814–11

28. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Ключников И.В., Селимян Л.С., Абаджян М.Ф., Рахимов А.А., Казарян А.В. Системный воспалительный ответ и повреждение миокарда при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска. Клиническая физиология кровообращения. 2014; 1: 52–59.

29. Biglioli P., Cannata A., Alamanni F., Naliato M., Porqueddu M., Zanobini M., Tremoli E., Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 24(2): 260–9. doi: 10.1016/s1010–7940(03)00295–1.

30. Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008.

31. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. Hellenic. J. Cardiol. 2011; 52(6): 493–500.

32. Ayikgoz Y., Aydin M., Kankilic N., Temiz E. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNFa), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass. Gene. 2021; 790: 145690. doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.

33. Risnes I., Ueland T., Lundblad R., Mollnes T.E., Baksaas S.T., Aukrust P., Svennevig J.L. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2003; 2(1): 19–24. doi: 10.1016/S1569–9293(02)00088–9.

34. Bhagat K., Hingorani A.D., Palacios M., Charles I.G. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. Cardiovasc. Res. 1999; 41(3): 754–64. doi: 10.1016/s0008–6363(98)00249–1.

35. Feindt P., Litmathe J., Boeken U., Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. Perfusion. 2005; 20(1): 11–5. doi: 10.1191/0267659105pf776oa.

36. Cicala C., Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. Life. Sci. 1998; 62(20): 1817–24. doi: 10.1016/s0024–3205(97)01167–3.

37. Squiccimarro E., Stasi A., Lorusso R., Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. Artif. Organs. 2022; 46(4): 568–577. doi: 10.1111/aor.14171.

38. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. Бюллетень сибирской медицины. 2017; 16(4): 260–269. doi: 10.20538/1682–0363–2017–4–260–268

39. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. Br. J. Pharmacol. 2008; 153(1): 21–33. doi: 10.1038/sj.bjp.0707526.

40. Liebold A., Keyl C., Birnbaum D.E. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999; 15(3): 340–5. doi: 10.1016/s1010–7940(99)00038-x.

41. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. Chest. 2008; 133(3): 713–21. doi: 10.1378/chest.07–1028.

42. Young R.W. Prevention of lung injury in cardiac surgery: a review. J. Extra. Corpor. Technol. 2014; 46(2): 130–41.

43. den Hengst W.A., Gielis J.F., Lin J.Y., Van Schil P.E., De Windt L.J., Moens A.L. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2010; 299(5): H1283–99. doi: 10.1152/ajpheart.00251.2010.

44. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., Waddell T.K., McRae K., Liu M., Wigle D.A., Keshavjee S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002; 165(2): 211–5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2011151.

45. Зенина А.А., Левман Р.А., Силаев А.А., Шуматов В.Б. Роль нейровоспаления в патогенезе когнитивных расстройств после аортокоронарного шунтирования. Российский иммунологический журнал. 2020; 23(3): 341–346. doi: 10.46235/1028–7221–313-RON

46. Meldrum D.R., Donnahoo K.K. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. J. Surg. Res. 1999; 85(2): 185–99. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.

47. Sakai H., Mori K., Suzuki K., Katayama Y. The clinical significance of interleukin-6 as an inflammatory marker (the studies in patients with open heart surgery). Rinsho. Byori. 1994; 42(11): 1151–7.

48. el-Barbary M., Khabar K.S. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. Crit. Care. Med. 2002; 30(8): 1712–6. doi: 10.1097/00003246–200208000–00006.

49. Bouter H., Schippers E.F., Luelmo S.A., Versteegh M.I., Ros P., Guiot H.F., Frölich M., van Dissel J.T. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. Crit. Care. Med. 2002; 30(1): 38–43. doi: 10.1097/00003246–200201000–00006.

50. Tadic S., Ristic M., Balint B., Milic N. Interleukin-8 serum levels in patients with various types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation. Acta. Chir. Iugosl. 2003; 50(2): 31–5.

51. Bical O.M., Fromes Y., Gaillard D., Fischer M., Ponzio O., Deleuze P., Gerhardt M.F., Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006; 29(5): 699–702. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.053.

52. Tan A., Newey C., Falter F. Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. J. Extra. Corpor. Technol. 2022; 54(1): 50–60. doi: 10.1182/ject-50–60.

53. Quaniers J.M., Leruth J., Albert A., Limet R.R. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81(5): 1683–90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.059.

54. Simsek E., Karapinar K., Bugra O., Tulga Ulus A. Effects of albumin and synthetic polypeptide-coated oxygenators on IL-1, IL-2, IL-6, and IL-10 in open heart surgery. Asian. J. Surg. 2014; 37(2): 93–9. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.09.004.

55. Taleska Stupica G., Sostaric M., Bozhinovska M., Rupert L., Bosnic Z., Jerin A., Ihan A., Klokocovnik T., Podbregar M. Extracorporeal Hemadsorption versus Glucocorticoids during Cardiopulmonary Bypass: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. Cardiovasc Ther. 2020;2020:7834173. doi: 10.1155/2020/7834173.

56. Zhang G.H., Hou F.F., Wang W.J., Zhang X., Wu H., Liu Z.Q., Tao H.Q. [The protective effects to the function of kidney and long by clearing of cytokines in patients with open-heart surgery]. Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. 2005; 85(45): 3194–8.

57. Борисенко Д.В., Ивкин А.А., Шукевич Д.Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021; 10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124

58. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Роль ис-

кусственного кровообращения в развитии послеоперационной когнитивной дисфункции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021; 14(2): 168–174. doi: 10.17116/kardio202114021168

59. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. Journal of Artificial Organs. 2019; 43(2): 167-172. doi: 10.1111/aor.13325.

60. Reis Miranda D., Gommers D., Struijs A., Dekker R., Mekel J., Feelders R., Lachmann B., Bogers A.J. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2005; 28(6): 889–95. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.007.

61. Koner O., Celebi S., Balci H., Cetin G., Karaoglu K., Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. Intensive. Care. Med. 2004; 30(4): 620–6. doi: 10.1007/s00134–003–2104–5.

62. Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K. , Ricksten S.-E. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery-a randomized trial. J. Neuroinflammation. 2018; 15(1): 283. doi: 10.1186/s12974–018–1318-y.

63. Varan B., Tokel K., Mercan S., Dönmez A. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. Pediatr. Cardiol. 2002; 23(4): 437–41. doi: 10.1007/s00246–002–0118–3.

64. Гусакова А.М., Суслова Т.Е., Дьякова М.Л., Козлов Б.Н. Циркулирующие биомаркеры системного воспалительного ответа в оценке постперикардиотомического синдрома у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Медицинская иммунология. 2021;23(4):933-940. doi: 10.15789/1563–0625-CBO-2281

65. Baki E.D., Aldemir M., Kokulu S., Koca H.B., Ela Y., Sıvacı R.G., Öztürk N.K., Emmiler M., Adalı F., Uzel H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100b protein during coronary artery bypass grafting. Inflammation. 2013; 36(6): 1327–33. doi: 10.1007/s10753–013–9671–6.

66. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Пасюга В.В. О влиянии компонентов анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;(4):73–80. doi:10.21320/1818-474X-2019-4-73-80

67. Аджигалиев Р.Р., Баутин А.Е., Илов Н.Н., Пасюга В.В., Тарасов Д.Г. Различное влияние наркотических анальгетиков на динамику активности цитокинов во время кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(5):34-40. doi: 10.21292/2078–5658–2017–14–5–34–40

68. Iskesen I., Kurdal A.T., Kahraman N., Cerrahoglu M. Preoperative oral pentoxifylline for management of cytokine reactions in cardiac surgery. Heart. Surg. Forum. 2009; 12(2): E100–4. doi: 10.1532/HSF98.20081153.

69. Cain B.S., Meldrum D.R., Dinarello C.A., Meng X., Banerjee A., Harken A.H. Adenosine reduced cardiac TNF-α production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. J Surg Res 1998; 76: 117—123.

70. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhas Y., Lifschitz-Mercer B., Berger E., Paz Y., Matsa M., Kramer A., Mohr R. Anti-tumor necrosis factoralpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. J AmCollCardiol 1997: 30: 1554—1561.

71. Krishnadasan B., Naidu B.V., Byrne K., Fraga C., Verrier E.D., Mulligan M.S. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 125(2): 261–72. doi: 10.1067/mtc.2003.16.

72. Gol M.K., Nisanoglu V., Iscan Z., Balci M., Kandemir O., Taşdemir O. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery. J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2002; 43(6): 803–9.

73. Sato Y., Ishikawa S., Otaki A., Takahashi T., Hasegawa Y., Suzuki M., Yamagishi T., Morishita Y. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000; 48(7): 428–34. doi: 10.1007/BF03218170.

REFERENCES

1. Bockeria L.A., Keren M.A., Enokyan L.G., Sigaev I.Yu., Merzlyakov V.Yu., Kazaryan A.V., Morchadze B.D., Tereshina Yu.S. Long-term results of coronary artery bypass grafting in elderly and geriatric patients with ischemic heart disease. Russian Journal of Surgery. 2012; 2: 15–21. (In Russian)

2. Bockeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery – 2014. Diseases and congenital malformations of circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2015 (In Russian)

3. Bockeria L.A., Gudkova R.G., Milievskaya E.B., Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular surgery – 2016. Diseases and congenital malformations of circulatory system. Moscow: Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2017 (In Russian)

4. Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Rehabilitation of patients who underwent coronary bypass surgery from the point of view of restoring labor potential. Clinical Medicine (Russian Journal). 2020; 98(4) : 266-274. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-266-274 (In Russian)

5. Kondrikova N.V., Pomeshkina S.A., Barbarash O.L. Patient after coroary artery bypass grafting. Siberian Medical Review. 2017; 5 (107): 109–114. doi: 10.20333/2500136–2017–5–109–114 (In Russian)

6. Kaveshnikov V.S., Kuzmichkina M.A., Serebryakova V.N. Predictors of long-term outcomes after surgical myocardial revascularization. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022; 18(6): 710–716. doi: 10.20996/1819–6446–2022–12–09 (In Russian)

7. Krichevsky L.A., Rybakov V.YU., Dvoryadkin A.A., Protsenko D.N. Systemic inflammatory response in cardiac surgery. Anesthesiology And Resuscitation (Mediasphera). 2021; 3: 94–102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194 (In Russian)

8. Laffey J.G., Boylan J.F., Cheng D.C. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology. 2002; 97(1): 215–52. doi: 10.1097/00000542–200207000–00030.

9. Charnaia M.A., Dement'eva I.I., Morozov Iu.A., Gladysheva V.G. Cardiac biomarkers in cardiology and cardiac surgery. Part 1. General characteristics of biomarkers. Russian Journal of cardiology and cardiovascular surgery. 2010; 3(3): 26–33. (In Russian)

10. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. Medical Immunology. 2012; 14(1–2): 9–20. (In Russian)

11. Journois D., Israel-Biet D., Pouard P., Rolland B., Silvester W., Vouhé P., Safran D. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology. 1996; 85(5): 965–76. doi: 10.1097/00000542–199611000–00003.

12. Sablotzki A., Mann V., Simm A., Czeslick E. Changes in the cytokine network through ESCalating SIRS after heart surgery. Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 2001; 36(9): 552–9. doi: 10.1055/s-2001–17262.

13. McBride W.T., McBride S.J. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. Curr. Opin. Anaesthesiol. 1998; 11(1): 15–22. doi: 10.1097/00001503–199802000–00004.

14. Hill G.E. Cardiopulmonary bypass-induced inflammation: is it important? J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 1998; 12(2 Suppl 1): 21–5.

15. Ai A.L., Hall D., Bolling S.F. Interleukin-6 and Hospital Length of Stay after Open-heart Surgery. Biol. Psichiatr. Psichofarmakol. 2012; 14(2): 79–82.

16. Plaschke K., Fichtenkamm P., Schramm C., Hauth S.,

Martin E., Verch M., Karck M., Kopitz J. Early postoperative delirium after open-heart cardiac surgery is associated with decreased bispectral EEG and increased cortisol and interleukin-6. Intensive. Care. Med. 2010; 36(12): 2081–9. doi: 10.1007/s00134–010–2004–4.

17. Ovchinnikov D.A., Amosov D.D., Vorobyov E.A., Garnyuk V.V., Beltiukov P.P., Grebennik V.K., Gordeev M.L., Barantsevich E.R.Cognitive dysfunction and content of inflammatory markers in patients after coronary artery bypass graft. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017; 117(4): 5–10. doi: 10.17116/jnevro2017117415–10. (In Russian)

18. Cremer J., Martin M., Redl H., Bahrami S., Abraham C., Graeter T., Haverich A., Schlag G., Borst H.G. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann. Thorac. Surg. 1996; 61(6): 1714–20. doi: 10.1016/0003–4975(96)00055–0.

19. Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., Nieminen R., Moilanen E., Tarkka M.R. High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery. World. J. Surg. 2008; 32(12): 2643–9. doi: 10.1007/s00268–008–9758–7.

20. Abacilar F., Dogan O.F., Duman U., Ucar I., Demircin M., Ersoy U., Dogan R., Boke E. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. Heart. Surg. Forum. 2006; 9(4): E703–9. doi: 10.1532/HSF98.20061012.

21. Oddis C.V., Finkel M.S. Cytokines and nitric oxide synthase inhibitor as mediators of adrenergic refractoriness in cardiac myocytes. Eur. J. Pharmacol. 1997; 320(2–3): 167–74. doi: 10.1016/s0014–2999(96)00912–0.

22. Klava A., Windsor A.C., Farmery S.M., Woodhouse L.F., Reynolds J.V., Ramsden C.W., Boylston A.W., Guillou P.J. Interleukin-10. A role in the development of postoperative immunosuppression. Arch. Surg. 1997; 132(4): 425–9. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430280099016.

23. Platis A., Yu Q., Moore D., Khojeini E., Tsau P., Larson D. The effect of daily administration of IL-18 on cardiac structure and function. Perfusion. 2008; 23(4): 237–42. doi: 10.1177/0267659108101511.

24. Ponasenko A.V., Khutornaya M.V., Golovkin A.S., Savostyanova Yu.Yu. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2013; 4: 71–76. (In Russian)

25. Rubanenko O.A. The influence of coronary artery bypass graft on inflammation and miocardial injury in patients with coronary heart disease. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2016; 140(1): 18–22. (In Russian)

26. Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V., Ponasenko A.V., Shukevich D.L., Grigoriev E.V. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. Cytokines and inflammation. 2015; 14(2): 48–55. (In Russian)

27. Buziashvili Iu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N., Abukov S.T., Buziashvili V.Yu., Klimovich L.G. The dynamics of inflammatory factors in the early postoperative period after various techniques of coronary artery bypass grafting. Russian Journal of cardiology and cardiovascular surgery. 2015; 8(1): 4–11. doi: 10.17116/kardio2015814–11 (In Russian)

28. Bockeria L.A., Merzlyakov V.Y., Samuilova D.S., Klyuchnikov I.V., Selimyan L.S., Abadzhyan M.F., Rakhimov A.A., Kazaryan A.V. Systemic inflammatory response and myocardial damage following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass in low-risk patients. Clinical Physiology of Circulation. 2014; 1: 52–59. (In Russian)

29. Biglioli P., Cannata A., Alamanni F., Naliato M., Porqueddu M., Zanobini M., Tremoli E., Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2003; 24(2): 260–9. doi: 10.1016/s1010–7940(03)00295–1.

30. Bockeria L.A., Avaliani V.M., Merzlyakov V.Yu. Coronary artery bypass surgery on the beating heart. Moscow: A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS, 2008 (in Russian)

31. Litmathe J., Boeken U., Bohlen G., Gursoy D., Sucker C., Feindt P. Systemic inflammatory response syndrome after extracorporeal circulation: a predictive algorithm for the patient at risk. Hellenic. J. Cardiol. 2011; 52(6): 493–500.

32. Ayikgoz Y., Aydin M., Kankilic N., Temiz E. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNFa), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass. Gene. 2021; 790: 145690. doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.

33. Risnes I., Ueland T., Lundblad R., Mollnes T.E., Baksaas S.T., Aukrust P., Svennevig J.L. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2003; 2(1): 19–24. doi: 10.1016/S1569–9293(02)00088–9.

34. Bhagat K., Hingorani A.D., Palacios M., Charles I.G. Cytokine-induced venodilatation in humans in vivo: eNOS masquerading as iNOS. Cardiovasc. Res. 1999; 41(3): 754–64. doi: 10.1016/s0008–6363(98)00249–1.

35. Feindt P., Litmathe J., Boeken U., Gams E. Anticoagulation during extracorporeal circulation under conditions of an ongoing systemic inflammatory response syndrome: effects of heparin. Perfusion. 2005; 20(1): 11–5. doi: 10.1191/0267659105pf776oa.

36. Cicala C., Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk. Life. Sci. 1998; 62(20): 1817–24. doi: 10.1016/s0024–3205(97)01167–3.

37. Squiccimarro E., Stasi A., Lorusso R., Paparella D. Narrative review of the systemic inflammatory reaction to cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. Artif. Organs. 2022; 46(4): 568–577. doi: 10.1111/aor.14171.

38. Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Novitsky V.V. Cytokines as inducers of postperfusion systemic inflammatory reaction in cardiosurgical patients with different duration of coronary pathology. Bulletin of Siberian Medicine. 2017; 16(4): 260–269. doi: 10.20538/1682–0363–2017–4–260–268 (In Russian)

39. Suleiman M.S., Zacharowski K., Angelini G.D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. Br. J. Pharmacol. 2008; 153(1): 21–33. doi: 10.1038/sj.bjp.0707526.

40. Liebold A., Keyl C., Birnbaum D.E. The heart produces but the lungs consume proinflammatory cytokines following cardiopulmonary bypass. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999; 15(3): 340–5. doi: 10.1016/s1010–7940(99)00038-x.

41. Filsoufi F., Rahmanian P.B., Castillo J.G., Chikwe J. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. Chest. 2008; 133(3): 713–21. doi: 10.1378/chest.07–1028.

42. Young R.W. Prevention of lung injury in cardiac surgery: a review. J. Extra. Corpor. Technol. 2014; 46(2): 130–41.

43. den Hengst W.A., Gielis J.F., Lin J.Y., Van Schil P.E., De Windt L.J., Moens A.L. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2010; 299(5): H1283–99. doi: 10.1152/ajpheart.00251.2010.

44. De Perrot M., Sekine Y., Fischer S., Waddell T.K., McRae K., Liu M., Wigle D.A., Keshavjee S. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002; 165(2): 211–5. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.2011151.

45. Zenina A.A., Levman R.A., Silaev A.A., Shumatov V.B. Role of neuroinflammation in pathogenesis of cognitive disorders after aortocoronary bypass grafting. Russian Immunological Journal. 2020; 23(3): 341–346. doi: 10.46235/1028–7221–313-RON (In Russian)

46. Meldrum D.R., Donnahoo K.K. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. J. Surg. Res. 1999; 85(2): 185–99. doi: 10.1006/jsre.1999.5660.

47. Sakai H., Mori K., Suzuki K., Katayama Y. The clinical significance of interleukin-6 as an inflammatory marker (the studies in patients with open heart surgery). Rinsho. Byori. 1994; 42(11): 1151–7.

48. el-Barbary M., Khabar K.S. Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass. Crit. Care. Med. 2002; 30(8): 1712–6. doi: 10.1097/00003246–200208000–00006.

49. Bouter H., Schippers E.F., Luelmo S.A., Versteegh M.I.,

Ros P., Guiot H.F., Frölich M., van Dissel J.T. No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. Crit. Care. Med. 2002; 30(1): 38–43. doi: 10.1097/00003246–200201000–00006.

50. Tadic S., Ristic M., Balint B., Milic N. Interleukin-8 serum levels in patients with various types of open heart surgical procedures performed under extracorporeal circulation. Acta. Chir. Iugosl. 2003; 50(2): 31–5.

51. Bical O.M., Fromes Y., Gaillard D., Fischer M., Ponzio O., Deleuze P., Gerhardt M.F., Trivin F. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006; 29(5): 699–702. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.053.

52. Tan A., Newey C., Falter F. Pulsatile Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Literature Review. J. Extra. Corpor. Technol. 2022; 54(1): 50–60. doi: 10.1182/ject-50–60.

53. Quaniers J.M., Leruth J., Albert A., Limet R.R. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81(5): 1683–90. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.059.
54. Simsek E., Karapinar K., Bugra O., Tulga Ulus A. Effects of albumin and synthetic polypeptide-coated oxygenators on IL-1, IL-2, IL-6, and IL-10 in open heart surgery. Asian. J. Surg. 2014; 37(2): 93–9. doi: 10.1016/j.asjsur.2013.09.004.

55. Taleska Stupica G., Sostaric M., Bozhinovska M., Rupert L., Bosnic Z., Jerin A., Ihan A., Klokocovnik T., Podbregar M. Extracorporeal Hemadsorption versus Glucocorticoids during Cardiopulmonary Bypass: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. Cardiovasc Ther. 2020;2020:7834173. doi: 10.1155/2020/7834173.

56. Zhang G.H., Hou F.F., Wang W.J., Zhang X., Wu H., Liu Z.Q., Tao H.Q. [The protective effects to the function of kidney and long by clearing of cytokines in patients with open-heart surgery]. Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. 2005; 85(45): 3194–8.

57. Borisenko D.V., Ivkin A.A., Shukevich D.L. Treatment of systemic inflammatory response syndrome following on-pump pediatric congenital heart surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2021; 10(2): 113-124. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2-113-124 (In Russian)

58. Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Influence of cardiopulmonary bypass on postoperative cognitive dysfunction. Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir. 2021;14(2):168–174. (In Russ.). doi: 10.17116/kardio202114021168. (In Russian)

59. Gholampour Dehaki M., Niknam S., Azarfarin R., Bakhshandeh H., Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. Journal of Artificial Organs. 2019; 43(2): 167-172. doi: 10.1111/aor.13325.

60. Reis Miranda D., Gommers D., Struijs A., Dekker R., Mekel J., Feelders R., Lachmann B., Bogers A.J. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2005; 28(6): 889–95. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.007.

61. Koner O., Celebi S., Balci H., Cetin G., Karaoglu K., Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. Intensive. Care. Med. 2004; 30(4): 620–6. doi: 10.1007/s00134–003–2104–5.

62. Danielson M., Reinsfelt B., Westerlind A., Zetterberg H., Blennow K. , Ricksten S.-E. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery-a randomized trial. J. Neuroinflammation. 2018; 15(1): 283. doi: 10.1186/s12974–018–1318-y.

63. Varan B., Tokel K., Mercan S., Dönmez A. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. Pediatr. Cardiol. 2002; 23(4): 437–41. doi: 10.1007/s00246–002–0118–3.

64. Gusakova A.M., Suslova T.E., Diakova M.L., Kozlov B.N. Circulating biomarkers of systemic inflammatory response in the assessment of postpericardiotomy syndrome in patients after cardiac surgery. Medical Immunology (Russia). 2021; 23(4): 933–940. doi: 10.15789/1563–0625-CBO-2281 (In Russian)

65. Baki E.D., Aldemir M., Kokulu S., Koca H.B., Ela Y., Sıvacı R.G., Öztürk N.K., Emmiler M., Adalı F., Uzel H. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100b protein during coronary artery bypass grafting. Inflammation. 2013; 36(6): 1327–33. doi: 10.1007/s10753–013–9671–6.

66. Adzhigaliev U.R., Bautin A.E., Pasyuga V.V. The influence of anesthesia components on systemic inflammatory response during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Annals of Critical Care. 2019; 4: 73–80. doi: 10.21320/1818–474X-2019–4–73–80. (In Russian)

67. Adzhigaliev R.R., Bautin A.E., Ilov N.N., Pasyuga V.V., Tarasov D.G. Various effects of narcotic analgesics on the changes in cytokine activities during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2017; 14(5): 34–41. doi: 10.21292/2078–5658–2017–14–5–34–40 (In Russian)

68. Iskesen I., Kurdal A.T., Kahraman N., Cerrahoglu M. Preoperative oral pentoxifylline for management of cytokine reactions in cardiac surgery. Heart. Surg. Forum. 2009; 12(2): E100–4. doi: 10.1532/HSF98.20081153.

69. Cain B.S., Meldrum D.R., Dinarello C.A., Meng X., Banerjee A., Harken A.H. Adenosine reduced cardiac TNF-α production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. J Surg Res 1998; 76: 117—123.

70. Gurevitch J., Frolkis I., Yuhas Y., Lifschitz-Mercer B., Berger E., Paz Y., Matsa M., Kramer A., Mohr R. Anti-tumor necrosis factoralpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. J AmCollCardiol 1997: 30: 1554—1561.

71. Krishnadasan B., Naidu B.V., Byrne K., Fraga C., Verrier E.D., Mulligan M.S. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003; 125(2): 261–72. doi: 10.1067/mtc.2003.16.

72. Gol M.K., Nisanoglu V., Iscan Z., Balci M., Kandemir O., Taşdemir O. Inhibition of systemic inflammatory response with sodium nitroprusside in open heart surgery. J. Cardiovasc. Surg. (Torino). 2002; 43(6): 803–9.

73. Sato Y., Ishikawa S., Otaki A., Takahashi T., Hasegawa Y., Suzuki M., Yamagishi T., Morishita Y. Induction of acute-phase reactive substances during open-heart surgery and efficacy of ulinastatin. Inhibiting cytokines and postoperative organ injury. Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000; 48(7): 428–34. doi: 10.1007/BF03218170.

Для цитирования: *Кузьмичкина М.А., Кавешников В.С. Роль цитокинов в патогенезе органной дисфункции при операциях на «открытом» сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 254-266. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266*

To cite: *Kuzmichkina M.A., Kaveshnikov V.S. The role of cytokines in the pathogenesis of organ dysfunction during open heart surgery. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 254-266. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-254-266*

УДК 61.616.1.12-007.61
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПОДРОСТКА С СИНДРОМОМ LEOPARD (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

М.В. Кулавская[1], И.Ф. Шабаев[1], А.А. Румянцева[1], А.В. Евтушенко[1], И.Н. Мамчур[1], А.В. Богачев-Прокофьев[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Речкуновская, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630055

Основные положения

• Описан редкий клинический случай подростка с синдромом LEOPARD с гипертрофической кардиомиопатией.

Резюме

Гипертрофическая кардиомиопатия – генетически обусловленное заболевание миокарда, причиной которого служат около 1 500 описанных к настоящему времени мутаций несколь-ких генов, кодирующих белки кардиального саркомера и некоторые несаркомерные белки. Патологические состояния, преимущественно имеющие системные проявления, рассматри-ваются в качестве синдрома, включающего признаки гипертрофии миокарда и относятся к группе РАСопатий – фенотипически схожих генетических синдромов. В настоящее время к РАСопатиям относят нейрофиброматоз 1-го типа, синдромы Нунан, LEOPARD, Костелло, Легиуса, кардиофациокожный синдром, синдромы капиллярной и артериовенозной маль-формации.

Ключевые слова Гипертрофическая кардиомиопатия • Сердечная недостаточность • Синдром LEOPARD • РАСопатии • SAM-синдром

Поступила в редакцию: *08.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.09.2024;* ***принята к печати:*** *13.10.2024*

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN TEENAGER WITH LEOPARD SYNDROME (CLINICAL CASE)

M.V. Kulavskaya[1], I.F. Shabaev[1], A.A. Rumiantseva[1], A.V. Evtushenko[1], I.N. Mamchur[1], A.V. Bogachev-Prokofiev[2]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center named after academician E.N. Meshalkin" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15, Rechkunovskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630055

Highlights

• This review describes a rare clinical case of hypertrophic cardiomyopathy in a teenager with LEOPARD syndrome.

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined cardiac disease which can be caused by nearly 1500 genetic mutations, encoding proteins of the cardiac sarcomere and some non-sacromeric proteins. There is a number of hereditary metabolic disorders and diseases which can imitate phenotype and clinical picture of HCM. Abnormalities with systemic symptoms are usually identified as a syndrome, including hypertrophic myocardium signs. Such abnormalities are regarded to the RASopathies, a group of phenotypically similar genetic syndromes. Nowadays RASopathies include 1-type neurofibromatosis,

Для корреспонденции: *Александра Александровна Румянцева, aleksandra_1505@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Aleksandra A. Rumyantseva, anikaa@kemcardio.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, Costello syndrome, Legius syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome, and capillary malformation-arteriovenous malformation syndrome.

Keywords Hypertrophic cardiomyopathy • Heart failure • LEOPARD syndrome • RASopathies • SAM-syndrome

Received: *08.08.2023;* ***received in revised form:*** *16.09.2024;* ***accepted:*** *13.10.2024*

Список сокращений

ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
ЛЖ – левый желудочек
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия ассоциируется с высокими показателями смертности, в том числе внезапной сердечной смерти [1]. Классифицируя заболевания, характеризующиеся гипертрофией миокарда у детей раннего возраста, в первую очередь исключают врожденный порок сердца (в частности, аортальный стеноз, коарктацию и гипоплазию аорты, стеноз клапана легочной артерии) и артериальную гипертензию [2]. В случае необъяснимых гемодинамических нарушений у ребенка с гипертрофией желудочков высока вероятность наличия семейно-генетической (идиопатической) гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) либо системного, метаболического или полиорганного синдрома, ассоциированного с ГКМП [2].

По мнению B. Maron и соавт., при классифицировании кардиомиопатий с гипертрофическим фенотипом следует выделять собственно ГКМП, в основе которой лежат саркомерные мутации, и ГКМП в структуре синдромов [3], отличающихся полиорганным поражением. По данным регистра кардиомиопатий у детей (США), который ведется с 1994 г. и включает 855 детей с ГКМП, причины заболевания в детской когорте пациентов распределены следующим образом: 74% случаев – идиопатическая ГКМП, 26% случаев – патология находится в структуре какого-либо синдрома (нервно-мышечных заболеваний – 8%, врожденных нарушений метаболизма и врожденных полиорганных синдромов – по 9%) [3].

Ярким примером ГКМП в структуре врожденных полиорганных синдромов является синдром LEOPARD – редкое аутосомно-доминантное заболевание с высокой пенетрантностью и разнообразной экспрессивностью. LEOPARD – акроним, отражающий основные проявления заболевания [4]:

• L – lentigines (лентиго – пятна на коже цвета кофе с молоком и/или темно-коричневые);

• E – electrocardiographic abnormalities (изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) – как правило, нарушения проводимости);

• O – ocular hypertelorism (глазной гипертелоризм);

• P – pulmonary stenosis or HCM (пульмональный стеноз или ГКМП);

• A – abnormalities of genitalia (изменения со стороны гениталий);

• R – retardation of growth (задержка роста);

• D – deafness (глухота).

Синдром LEOPARD относится к группе РАСопатий –фенотипически схожих генетических синдромов, вызванных мутациями в генах, которые кодируют компоненты и регуляторы RAS/MAPC-сигнального пути (РАС/митогенактивируемая протеинкиназа), ответственного за пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток и обеспечивающего этим нормальное развитие клеток и тканей организма в целом в эмбриональном и постнатальном периодах. Частота встречаемости РАСопатий составляет около 1:1 000 [5].

У пациентов с синдромом LEOPARD при объективном осмотре обращают на себя внимание множественные лентиго, имеющие вид плоских, черно-коричневых пигментных пятен небольшого размера, располагаются обычно на шее и верхней части туловища, могут появиться с первых лет или месяцев жизни и достигать к пубертатному возрасту многих тысяч [6]. Иногда множественным лентиго предшествуют пятна цвета кофе с молоком, которые могут появиться в первые месяцы жизни [6].

Масса тела и рост при рождении, как правило, в норме. Задержка физического развития, в первую очередь задержка роста (рост ниже 3-й процентили), наблюдается у 25% пациентов, а в 85% случаев конечный рост не превышает 25-й процентили [6]. Нарушение строения гениталий чаще манифестируется двусторонним крипторхизмом (около 50% случаев), но возможны также гипоспадия и гипоплазия наружных половых органов у мальчиков. У девочек может встречаться гипоплазия яичников и задержка пубертата [6].

В более чем 80% случаев выявляется кардиальная патология, среди которой, вопреки заложенному в названии стенозу легочной артерии (P – pulmonary stenosis), ведущее место занимают ГКМП (80%), клапанные дефекты (50%) и дефек-

ты развития коронарных артерий (15%) [7, 8]. Изменения на ЭКГ регистрируются примерно у 75% пациентов, из них 46% составляет лево- или бивентрикулярная гипертрофия, 42% – явление реполяризации, 23% – удлинение интервала QT [6].

К настоящему времени стали известны особенности гипертрофического фенотипа при конкретных врожденных полиорганных синдромах [4]. У пациентов с ГКМП в структуре синдромов LEOPARD и Нунан, по сравнению с идиопатической ГКМП, при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании более выражена гипертрофия миокарда желудочков, в большей степени изменена диастолическая функция миокарда, чаще наблюдается обструкция выходного тракта левого желудочка (ЛЖ), нередко в сочетании с обструкцией выходного тракта правого желудочка, дилатацией коронарных артерий и изменениями со стороны клапанного аппарата [4].

Одним из наиболее эффективных методов лечения обструктивной формы ГКМП является хирургическое вмешательство [9]. Двумя основными общепринятыми хирургическими способами лечения ГКМП являются септальная миоэктомия [9] и алкогольная септальная аблация [9, 10]. Успех последней зависит от вариабельности анатомии ветви септального перфоранта, что в 20–25% наблюдений не позволяет достичь необходимого эффекта [11]. При распространенной форме гипертрофической кардиомиопатии и тем более при сочетании с другими внутрисердечными патологическими изменениями единственный способ лечения – операция в условиях искусственного кровообращения (расширенная септальная миоэктомия) [12]. Такая процедура способна увеличить конечный диастолический объем ЛЖ и уменьшить выраженность его диастолической дисфункции.

Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [13]. Показания к хирургическому лечению ГКМП у детей и подростков (даже сама его возможность) все еще недостаточно освещены в литературе, особенно в отечественной [14].

Описание клинического случая

Ребенок в возрасте 15 лет поступил в отделение кардиохирургии № 2 НИИ КПССЗ (Кемерово) с жалобами на быструю утомляемость и низкую толерантность к физической нагрузке. Из анамнеза выявлено, что ребенок от первой беременности, которая протекала на фоне гестоза в третьем триместре, хронической гипоксии плода. Роды в срок 40 нед., самостоятельные, рост новорожденного 56 см, масса 3 650 г. На 6-е сут. ребенок выписан из родильного дома в удовлетворительном состоянии.

При проведении ЭхоКГ в возрасте 3 мес. впервые документированы признаки ГКМП – визуализировался гипертрофированный ЛЖ со стенозом выводного отдела ЛЖ с градиентом давления порядка 4–35–40 мм рт. ст., в связи с чем ребенок направлен в отделение детской кардиологии Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л.С. Барбараша. В диспансере диагноз был подтвержден на основании анамнеза и результатов инструментальных обследований: гипертрофическая кардиомиопатия, асимметричная с градиентом в выводном отделе ЛЖ 50 мм рт. ст., на клапане легочной артерии 13 мм рт. ст. Начата терапия анаприлином в объеме 8 мг/сут с увеличением дозы до 12 мг/сут (0,7 мг/кг/сут). Кроме этого, не исключался синдром LEOPARD (задержка роста и психомоторного развития, ГКМП, стеноз клапана легочной артерии, множественные невусы). В плановом порядке ребенок осмотрен генетиком, поставлен диагноз «эмбриофетопатия, синдром множественных лентиго», однако ввиду отягощенного социального семейного анамнеза генетическое обследование, в том числе кариотипирование, в должной мере не было проведено.

В динамике ребенок регулярно наблюдался у детского кардиолога, общее состояние оставалось стабильным. В возрасте 14 лет клинически отмечена отрицательная динамика в виде появления одышки в покое, усиливающейся при незначительной физической нагрузке, быстрой утомляемости, определены выраженное отставание в росте (ниже 10-го центиля), бледность кожных покров. При проведении комплексного обследования у ребенка документировано прогрессирование гипертрофической кардиомиопатии: нарастание толщины миокарда МЖП в диастолу с 1,2 до 1,75 см, БСЛЖ с 1,4 до 2,4 см, увеличение градиента давления в выводном отделе ЛЖ с 70 до 112 мм рт. ст. Проведена коррекция терапии: увеличена дозировка анаприлина до 30 мг/сут (1,17 мг/кг/сут), на этом фоне отмечено улучшение процессов реполяризации миокарда верхушки ЛЖ. Планировалось проведение магнитно-резонансной томографии сердца с целью уточнения анатомии сердца, однако в связи с негативной реакцией ребенка исследование выполнить не удалось. За период данной госпитализации впервые встал вопрос о хирургической коррекции: ребенок был консультирован кардиохирургом – показана расширенная септальная миоэктомия в плановом порядке. Ввиду стабилизации общего состояния, улучшения функционального статуса сердечной недостаточности и положительной динамики по данным инструментальных обследований в виде снижения градиента давления ребенок выписан из стационара под амбулаторное наблюдение.

В мае 2021 г. в возрасте 15 лет пациент госпитализирован в кардиохирургическое отделение № 2

НИИ КПССЗ ввиду ухудшения общего состояния. При поступлении клинически сохранялась низкая толерантность к физической нагрузке, обнаружено отставание в физическом, половом развитии (по шкале Таннера – Ax0P1F0L1V0). Синкопе, пресинкопе не возникало. По данным ЭхоКГ зарегистрированы выраженная гипертрофия ЛЖ (толщина верхушки 1,9 см, боковой стенки 3,4 см), выраженное движение передней створки митрального клапана к межжелудочковой перегородке (SAM-синдром), пиковый градиент давления выводном отделе ЛЖ в покое составил 89 мм рт. ст. По данным ХМ ЭКГ определены желудочковые нарушения ритма: одиночные полиморфные (трех типов) желудочковые экстрасистолы, всего 77, ночной тип, максимум 28 экстрасистол в час, градация по Лауну III.

В рамках госпитализации проведена попытка баллонной окклюзии септальной ветви коронарной артерии. Интраоперационно отсутствовало снижение градиента давления в выводном отделе ЛЖ, ввиду чего процедура была признана неуспешной, что послужило причиной отказа от выполнения спиртовой аблации. Принято решение о проведении расширенной септальной миоэктомии и ретенции передней створки митрального клапана.

В возрасте 15 лет подростку выполнена расширенная септальная миоэктомия в сочетании с пластикой митрального клапана по методике O. Alfieri (edge-to-edge) в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиоплегии. Послеоперационный период протекал с умеренно выраженными явлениями системного воспалительного ответа, что клинически проявилось в виде минимального двустороннего гидроторакса с последующим консервативным разрешением. Клинически у ребенка несколько возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка, преимущественно возникавшая только при физической активности. По результатам ЭхоКГ пиковый градиент давления на выводном отделе ЛЖ составил 20 мм рт. ст., КДО ЛЖ увеличился в два раза – с 35 до 70 мл. С учетом выраженной гипертрофии миокарда в плане лечения оставлен прием анаприлина (60 мг/сут на срок до 6 мес.) под контролем кардиолога и показателей ЭКГ и ЭхоКГ.

При поступлении в НИИ КПССЗ законный представитель ребенка подписал информированное добровольное согласие.

Обсуждение

Изучение генеза и влияния обструкции выводного отдела ЛЖ длительное время оставалось предметом дискуссий [14]. Патофизиология ГКМП впервые описана в 1960-х гг. в работах E. Braunwald и соавт. [15], E.D. Wigle и соавт. [16], указавших на идиопатический гипертрофический и мышечный субаортальный стеноз, что тем самым подчеркивало первостепенность обструктивного характера заболевания.

Обструкция выводного отдела ЛЖ возникает в результате взаимодействия нескольких механизмов. Ключевой анатомической детерминантой (статический компонент) является сочетание гипертрофированной базальной передне-перегородочной стенки ЛЖ с его полостью, сужающими выводной отдел. Функциональной же (динамической) детерминантой обструкции служит митрально-перегородочный контакт, или SAM-синдром [14]. Первоначально SAM-синдром считался патогномоничным для ГКМП, однако теперь он распознается и при других патологических состояниях, меняющих геометрию и функцию ЛЖ и митрального клапана. Однако в случае с ГКМП SAM-синдром особенно распространен из-за первичных аномалий митрального клапана (его увеличение и удлинение) и подклапанного аппарата (гипертрофия и смещение сосочковых мышц, аномальное прикрепления хорд) [17].

Кроме того, в настоящее время существуют доказательства, что измененные векторы потока крови, генерируемые в полости ЛЖ, вместе с изменениями геометрии оттока способствуют контакту передней створки митрального клапана с гипертрофированной перегородкой [18]. Эти синергетические механизмы подталкивают створки клапана в выводной тракт ЛЖ, вызывая его обструкцию, что также приводит к потере коаптации створок, в свою очередь являющейся причиной митральной регургитации [17].

В монографии J.W. Kirklin и B.C. Barrat-Boyes (1986) [12] удивительно точно и современно сформировано определение гипертрофической кардиомиопатии: первичная гипертрофия сердечной мышцы, ассоциированная с маленькой полостью ЛЖ, усиленной систолический и нарушенной диастолической функцией. Авторы уже на ранних этапах анализа проблемы ГКМП выделили два отличительных фенотипа, обозначив их как обструктивный и необструктивный варианты. В настоящее время принято говорить о субаортальном (классическом, базальном) и субмитральном (диффузно-генерализованном, среднежелудочковом) фенотипах. Интуитивное предположение и трактовка ГКМП как генетически детерминированного заболевания, нередко с отягощенной семейной историей, нашло подтверждение в 1990 г. [12]. В описанном нами случае как раз представлена классическая базальная ГКМП с субаортальной обструкцией.

Несмотря на то что каждый синдром характеризуется своим фенотипом, для всех РАСопатий характерны общие клинические признаки: кардиомиопатии и разные пороки развития сердечно-сосудистой системы, постнатальная задержка роста, лицевой дисморфизм, аномалии опорно-двигатель-

ного аппарата и кожных покровов, нейрокогнитивные расстройства разной степени и повышенный риск онкологических заболеваний [3]. У описанного пациента среди вышеперечисленных отмечены следующие признаки: кардиомиопатия, аномалия опорно-двигательного аппарата (выраженная ладьевидная деформация грудной клетки, поперечное плоскостопие), кожный синдром (множественные лентиго) (рис. 1, 2).

Синдром LEOPARD – редкое (орфанное) заболевание, почти не представленное в литературе: около 200 описаний в зарубежной литературе и единичные сообщения в российской [13]. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по диагностике заболевания. Несмотря на преимущественно малосимптомное течение, патологический процесс может прогрессировать и приводить к нарастанию гипертрофии миокарда, гемодинамическим расстройствам и угрожающим жизни нарушениям ритма сердца [13].

В 1976 г. D.A. Voron и соавт. составили диагностические критерии, согласно которым для постановки диагноза синдрома LEOPARD необходимо наличие нескольких лентиго и двух других признаков; в отсутствие кожных проявлений необходимы три основных признака и наличие члена семьи первой линии родства с подтвержденным диагнозом синдрома LEOPARD [19]. Из известных критериев данного синдрома наш пациент имел четыре: кожный синдром (множественные лентиго на коже всего тела), верифицированная ГКМП, отставание в половом развитии в сравнении с паспортным возрастом, задержка роста.

У 85% пациентов с синдромом LEOPARD представлены мутации гена PTPN11, который кодирует протеинтирозинфосфатазу SHP2 (ключевой фермент PAC-пути). Остальные случаи связаны с мутациями генов RAF1 и BRAF, которые проявляются более тяжелым фенотипом [13]. Описанному нами пациенту генетическое исследование не было проведено, лишь панируется в ближайшее время.

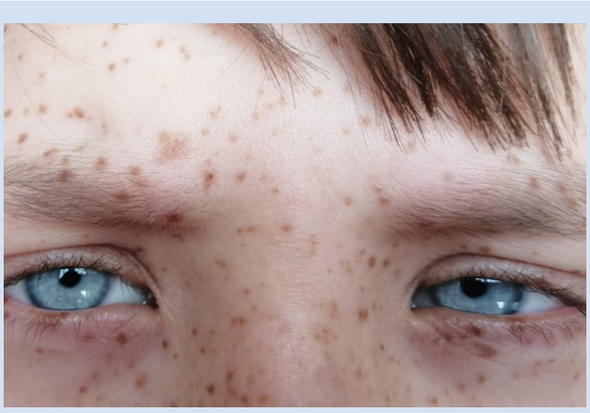


Рисунок 1. Множественные лентиго на коже лица, ярко-голубые «кошачьи» радужки
Figure 1. Multiple lentigines on the skin of the face, bright blue “cat” irises

С.Л. Дземешкевич и соавт. проанализировали результаты хирургического лечения 10 детей, оперированных по поводу ГКМП в возрасте 10–18 лет в период с 2016 по 2021 г. У абсолютного большинства детей (9 из 10) наблюдалась субмитральная (диффузно-генерализованная) форма гипертрофии миокарда, только в одном случае установлен классический субаортальный (базальный) фенотип [12].

Все операции были выполнены в условиях искусственного кровообращения. Хирургическое лечение пациента с субаортальным (базальным) фенотипом ГКМП заключалось в чрезаортальном иссечении гипертрофированного базального отдела межжелудочковой перегородки. У пациента с ГКМП, синдромом Барлоу, генетически подтвержденным синдромом LEOPARD операция выполнена доступом через аорту и левое предсердие, митральный клапан заменен механическим протезом по методике универсального хордосохраняющего протезирования [12]. Остальные 8 детей с диффузно-генерализованным субмитральным фенотипом были оперированы через аорту в условиях нормотермического искусственного кровообращения и кардиоплегии («Кустодиол»). Расширенная миоэктомия включала миоэктомию до основания папиллярных мышц, иссечение большого числа межпапиллярных и папиллярно-желудочковых хорд, а также крупных мышечных трабекул, резекцию функционально не значимых папиллярных мышц и париетальную резекцию чрезмерно гипертрофированных мышц. Такая субмитральная реконструкция позволяла добиться полной мобилизации папиллярных мышц, следствием чего было увеличение объема полости и улучшение комплаенса левого желудочка [12].

Методы хирургического лечения обструктивной ГКМП включают изолированную миоэктомию через аортальный, желудочковый или предсердный доступы, также для коррекции SAM-синдрома выполняют протезирование или пластику митрального клапана [20].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом хирургического лечения симптоматиче-



Рисунок 2, 3. Ладьевидная деформация грудной клетки, множественные лентиго
Figure 2, 3. Scaphoid chest deformity, multiple lentigines

ских пациентов является комбинированное хирургическое вмешательство: сочетание расширенной септальной миоэктомии с вмешательством на митральном клапане [17]. Несмотря на то что ГКМП это наследственное заболевание, степень участия передней створки митрального клапана в обструкции выводного отдела ЛЖ индивидуально варьирует. В связи с этим разработаны различные методы коррекции SAM-синдрома у пациентов с ГКМП, среди которых метод I.L. Kron, направленный на заднее смещение папиллярных мышц; вмешательства, направленные на створки МК; метод A. Carpentier с резекцией задней створки и использованием опорного кольца; метод R. Hetzer, направленный на ограничение движения передней створки митрального клапана за счет наложения П-образных швов по комиссурам; трансаортальная техника edge-to-edge по O. Alfieri (1996), направленная на сближение передней и задней створки МК (сегменты A2–P2) П-образным швом на тефлоновых прокладках без использования опорного кольца [20].

В описанном нами случае интраоперационно отмечена выраженная гипертрофия ЛЖ, выполнена ревизия выносящего тракта ЛЖ, межжелудочковой перегородки. В базальной части на 2–3 см ниже от фиброзного кольца аортального клапана определен гипертрофированный участок по типу валика. Выполнено иссечение миокарда на протяжении 3–4 см. Далее этим же доступом проведена пластика МК по методике O. Alfieri edge-to-edge, которая показана при SAM-синдроме (сопоставление свободных краев сегментов A2–P2). Затем выполнено ушивание аортотомного доступа непрерывным двурядным обивным швом.

Все 10 оперированных детей успешно перенесли хирургическое вмешательство, были выписаны из стационара и в последующем регулярно наблюдались с фиксацией клинического состояния, обязательной оценкой данных ЭКГ и внутрисердечной гемодинамики с помощью трансторакальной ЭхоКГ [13]. Нормализация внутрисердечной гемодинамики (фактическое отсутствие или снижение < 10 мм рт. ст. перепада давления в полости ЛЖ, как и устранение митральной недостаточности в результате переднесистолического смещения створок митрального клапана) достигнуто у всех оперированных детей. Если до операции функциональное состояние всех больных было отнесено к III–IV классам сердечной недостаточности по NYHA, то уже через год далее и далее клиническая оценка улучшилась до I функционального класса по NYHA [13].

Описанный клинический случай интересен тем, что уже в позднем послеоперационном периоде на этапе реабилитации в условиях стационара у пациента отмечена положительная динамика в виде уменьшения симптомов сердечной недостаточности: несколько возросла толерантность к физической нагрузке, уменьшилась одышка при физической нагрузке и полностью исчезла в покое. Ввиду сроков проведения хирургического вмешательства оценить отдаленные результаты лечения пока не удалось, однако пациент находится на диспансерном учете в поликлинике кардиодиспансера, что позволит проанализировать качество его жизни в отдаленном периоде.

Заключение

Представленное нами описание редкого наблюдения свидетельствует о необходимости точной этиологической диагностики различных форм кардиомиопатий. «Золотым стандартом» верификации наследственных синдромов является прямая ДНК-диагностика. Только при наличии подтвержденного диагноза можно персонализированно подойти к лечению и прогнозу. Объем хирургического вмешательства должен быть полноценным и своевременным, обеспечивать устранение изменений клапанного аппарата, увеличение полости левого желудочка, а также профилактику развития жизнеугрожающих тахиаритмий. В настоящее время генетические исследования становятся все более общедоступными, поэтому данный вид диагностики в том числе должен входить в стандарт необходимых обследований. Выявление генетической причины включает тестирование ближайших родственников и определение малосимптомных форм, что позволяет спрогнозировать течение заболевания, возможные риски развития тех или иных отклонений в состоянии здоровья в целом, а также риск внезапной сердечной смерти.

Конфликт интересов

М.В. Кулавская заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Ф. Шабаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Румянцева заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Евтушенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Мамчур заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Богачев-Прокофьев заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование

Работа выполнена в рамках комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН и фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, национальный проект «Наука и университеты» (№ государственного учета в НИОКТР 124041800039-2).

Информация об авторах

Кулавская Марианна Викторовна, врач – детский кардиолог отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9739-3036

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

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

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

Мамчур Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук врач ультразвуковой диагностики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

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

Author Information Form

Kulavskaya Marianna V., Pediatric Cardiologist at the Department of Cardiac Surgery No.2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9739-3036

Shabaev Ilmir F., PhD, Cardiovascular Surgeon at the Department of Cardiac Surgery No. 2, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0101-2567

Rumyantseva Alexandra A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1352-2591

Evtushenko Aleksey V., PhD, 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

Mamchur Irina N., PhD, Ultrasound Specialist, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5244-2976

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

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

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

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маркова В.А., Леонтьева И.В. Гипертрофическая кардиомиопатия у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (5):23-34.

2. Басаргина Е.Н., Ермоленко В.С., Сильнова И.В. Гипертрофия миокарда у детей раннего возраста в практике педиатра. Казанский медицинский журнал. 2015;96(4): 647-653. doi: 10.17750/KMJ2015-647

3. Maron B. J., Seidman C. E., Ackerman M. J., Towbin J.A., Maron M.S., Ommen S.R., Nishimura R.A., Gersh B.J. How should hyper - trophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ. Cardiovasc. Genet. 2009; 2 (1): 81–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.788703

4. Туральчук М., Новик Г., Гудкова А. Гипертрофическая кардиомиопатия в структуре врожденных полиорганных синдромов у пациентов раннего детского возраста. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(3):166–169)

5. Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л., Никитина И.Л., Костарева А.А., Первунина Т.М.. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. Consilium Medicum. 2017; 19 (12): 100–104. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.100-104

6. Фаасен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. Проблемы эндокринологии.2014;6.45-52. doi: 10.14341/probl201460645-52

7. Aoki Y., Niihori T., Inoue S., Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genetics 2016; 61: 33–9. doi: 10.1038/jhg.2015.114

8. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD syndrome: clinical features and gene mutations. Molecular Syndromology 2012; 3: 145–57. doi: 10.1159/000342251

9. Ризун Л.И., Воронина Т.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В., Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В., Букаева А.А., Ван Е.Ю., Ховрин В.В., Фёдоров Д.Н., Даабуль А.С., Дземешкевич С.Л. Прогрессирующая гипертрофическая кардиомиопатия при синдроме LEOPARD. Хирургия. Журнал им. Пирогова. 2012;12.56-61.

10. Maron B.J. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J 2010; 74: 2271–2282. doi: 10.1253/circj.cj-10-0921

11. Minakata K., Dearani J.A., Nishimura R.A., Maron B.J., Danielson G.K. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordate. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 481–489. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.040

12. Neumann T.E., Allanson J., Kavamura I., Kerr B., Neri G., Noonan J., Cordeddu V., Gibson K., Tzschach A., Krüger G., Hoeltzenbein M., Goecke T.O., Kehl H.G., Albrecht B., Luczak K., Sasiadek M.M., Musante L., Laurie R., Peters H., Tartaglia M., Zenker M., Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet 2009; 17: 420–425. doi: 10.1038/ejhg.2008.188

13. Габрусенко С.А., Саидова М.А., Стукалова О.В., Дзаурова Х.М., Миладзе Н.В. Синдром LEOPARD. Кардиология. 2020;60(3):137–141. doi:10.18087/cardio.2020.3.n944

14. Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 379 (2018) 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575

15. Braunwald E., Oldham H.M., Ross Jr., Linhart J.W., Mason D.T., Fort L. 3rd. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. Circulation 29 (1964) 422–431. doi: 10.1161/01.cir.29.3.422

16. E.D.Wigle, R.O. Heimbecker, R.W. Gunton, Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis, Circulation 26 (1962) 325–340. doi: 10.1161/01.cir.26.3.325

17. Pelliccia F., Alfieri O., Calabrò P., Cecchi F., Ferrazzi P., Gragnano F., Kaski J.P., Limongelli G., Maron M., Rapezzi C., Seggewiss H., Yacoub M.H., Olivotto I. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. Int J Cardiol. 2020;304:86-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.021.

18. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калачанова Е.П., Никитюк Т.Г., Мартьянова Ю.Б., Калмыкова О.В., Леонтьева И.В., Миклашевич И.М., Домбровская А.В., Поляк М.Е., Заклязьминская Е.В. Манифестация гипертрофической кардиомиопатии у детей: фенотип, генотип и особенности хирургического лечения. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021; 9(3):16–24. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24

19. Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А., Смышляев К.А., Павлюкова Е.Н., Ваизов В.Х. Комбинированный подход к хирургическому лечению обструктивной кардиомиопатии. Сибирский медицинский журнал. 2013;28(4):4-45.

REFERENCES

1. Leontyeva I.V., Makarova V.A. Hypertrophic cardiomyopathy in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2013; 58 (5):23-34. (In Russian)

2. Basargina E.N., Ermolenko V.S., Sil'nova I.V. Myocardial hypertrophy in infants in pediatric practice. Kazan medical journal. 2015;96(4):647-653. doi: 10.17750/KMJ2015-647 (In Russian)

3. Maron B. J., Seidman C. E., Ackerman M. J., Towbin J.A., Maron M.S., Ommen S.R., Nishimura R.A., Gersh B.J. How should hyper - trophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. Circ. Cardiovasc. Genet. 2009; 2 (1): 81–85. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.788703

4. Tural'chuk M., Novik G., Gudkova A. Hypertrophic cardiomyopathy as a part of inherited malformation syndromes in infants. Current Pediatrics. 2011;10(3):166–169. (In Russian)

5. Melnik O.V., Gudkova A.Y., Vershinina T.L., Nikitina I.L., Kostareva A.A., Pervunina T.M. Clinical polymorphism of RASopathies in terms of the children's cardiology department. Consilium Medicum. 2017;19(12):100-104. doi: 10.26442/2075-1753_19.12.100-104 (In Russian)

6. Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. Problems of Endocrinology. 2014;60(6):45-52. doi: 10.14341/probl201460645-52 (In Russian)

7. Aoki Y., Niihori T., Inoue S., Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. J Hum Genetics 2016; 61: 33–9. doi: 10.1038/jhg.2015.114

8. Martinez-Quintana E., Rodriguez-Gonzalez F. LEOPARD

syndrome: clinical features and gene mutations. Molecular Syndromology 2012; 3: 145–57. doi: 10.1159/000342251

9. Rizun L.I., Voronina T.S., Frolova Iu.V., Raskin V.V., Rumyantseva V.A., Zakliaz'minskaia E.V., Bukaeva A.A., Van E.Iu., Khovrin V.V., Fedorov D.N., Daabul' A.S., Dzemeshkevich S.L. Progressive cardiomyopathy by the LEOPARD syndrome. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2012;(12):56 61. (In Russan)

10. Maron B.J. Risk stratification and role of implantable defibrillators for prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circ J 2010; 74: 2271–2282. doi: 10.1253/circj.cj-10-0921

11. Minakata K., Dearani J.A., Nishimura R.A., Maron B.J., Danielson G.K. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordate. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 481–489. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.09.040

12. Neumann T.E., Allanson J., Kavamura I., Kerr B., Neri G., Noonan J., Cordeddu V., Gibson K., Tzschach A., Krüger G., Hoeltzenbein M., Goecke T.O., Kehl H.G., Albrecht B., Luczak K., Sasiadek M.M., Musante L., Laurie R., Peters H., Tartaglia M., Zenker M., Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet 2009; 17: 420–425. doi: 10.1038/ejhg.2008.188

13. Gabrusenko S.A., Saidova M.A., Stukalova O.V., Dzaurova Kh.M., Meladze N.V. LEOPARD syndrome. Kardiologiia. 2020;60(3):137-141. doi:10.18087/cardio.2020.3.n944 (In Russian)

14. Maron B.J. Clinical course and management of hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 379 (2018) 655–668. doi: 10.1056/NEJMra1710575

15. Braunwald E., Oldham H.M., Ross Jr., Linhart J.W., Mason D.T., Fort L. 3rd. The circulatory response of patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: to nitroglycerin and to the Valsalva maneuver. Circulation 29 (1964) 422–431. doi: 10.1161/01.cir.29.3.422

16. E.D.Wigle, R.O. Heimbecker, R.W. Gunton, Idiopathic ventricular septal hypertrophy causing muscular subaortic stenosis, Circulation 26 (1962) 325–340. doi: 10.1161/01.cir.26.3.325

17. Pelliccia F., Alfieri O., Calabrò P., Cecchi F., Ferrazzi P., Gragnano F., Kaski J.P., Limongelli G., Maron M., Rapezzi C., Seggewiss H., Yacoub M.H., Olivotto I. Multidisciplinary evaluation and management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in 2020: Towards the HCM Heart Team. Int J Cardiol. 2020;304:86-92. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.021.

18. Dzemeshkevich S.L., Motreva A.P., Kalachanova E.P., Nikityuk T.G., Martyanova Yu.B., Kalmykova O.V., Leontieva I.V., Miklashevich I.M., Dombrovskaya A.V., Polyak M.E., Zaklyazminskaya E.V. Manifestation of hypertrophic cardiomyopathy in children: phenotype, genotype and features of surgical treatmen. Clinical and Experimental Surgery Petrovsky journal. 2021; 9(3):16–24. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-3-16-24 (In Russian)

19. Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Petlin K.A., Smyshlyaev K.A., Pavlyukova E.N., Vaizov V.Kh. Combined approach to surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). Siberian Medical Journal. 2013;28(4):4-45. (In Russian)

Для цитирования: *Кулавская М.В., Шабаев И.Ф., Румянцева А.А., Евтушенко А.В., Мамчур И.Н., Богачев-Прокофьев А.В. Хирургическое лечение гипертрофической кардиомиопатии у подростка с синдромом LEOPARD (клинический случай). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 267-275. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275*

To cite: *Kulavskaya M.V., Shabaev I.F., Rumiantseva A.A., Evtushenko A.V., Mamchur I.N., Bogachev-Prokofiev A.V. Hypertrophic cardiomyopathy in teenager with LEOPARD syndrome (clinical case). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 267-275. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-267-275*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-276-283

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА КАМЕННОГО СЕРДЦА У НЕДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА: ДЕФЕКТЫ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ И МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

П.В. Зинчук, И.К. Халивопуло, А.А. Ивкин, Д.В. Борисенко, А.А. Ляпин, Л.А. Богданов

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

• Статья расширяет понимание септальных дефектов у детей с врожденными пороками сердца, подчеркивая их частоту и разнообразие клинических проявлений. Описывает радикальные коррекции пороков, которые, несмотря на их рутинность, могут сопровождаться серьезными осложнениями.

Резюме

Септальные дефекты у детей с врожденными пороками сердца не являются редкостью: дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки часто встречаются как изолировано, так и в составе других сложных пороков сердца. Во многих кардиохирургических цен-трах операции по закрытию септальных дефектов считаются потоковыми, такие пациенты, как правило, не вызывают сложностей ни до, ни во время, ни после оперативного вмешательства. Несмотря на кажущуюся обыденность, встречаются и такие грозные осложнения, как синдром каменного сердца. Синдром каменного сердца, или ишемическая контрактура миокарда, – состояние, возникающее в результате нарушения кровоснабжения миокарда, что приводит к нарушению энергетического метаболизма кардиомиоцита с развитием ишемической контрактуры. В данной статье представлен клинический случай ребенка с радикальной коррекцией врожденного порока сердца, осложнившейся ишемической контрактурой миокарда с летальным исходом.

Ключевые слова Синдром каменного сердца • Ишемическая контрактура миокарда • Миокардит • Искусственное кровообращение • Дети

Поступила в редакцию: *26.09.2023;* ***поступила после доработки:*** *10.10.2024;* ***принята к печати:*** *27.11.2024*

A CLINICAL CASE OF THE “STONE HEART” SYNDROME IN A PREMATURE BABY WITH RADICAL CORRECTION OF A CONGENITAL HEART DEFECT: VENTRICULAR SEPTAL DEFECT AND ATRIAL SEPTAL DEFECT

P.V. Zinchuk, I.K. Khalivopulo, A.A. Ivkin, D.V. Borisenko, A.A. Lyapin, L.A. Bogdanov

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

Highlights

• The article aims to expand the understanding of septal defects in children with congenital heart defects, emphasizing their frequency and variety of clinical manifestations, and to describe radical corrections of hearts defects, which, despite their routine nature, can be accompanied by severe complications.

Abstract

Septal defects in children with congenital heart disease (CHD) occur frequently: atrial and inter-ventricular septal defects are quite common, either in isolation or as a part of other complex heart defects. In many cardiac surgical centers, surgical correction of septal defects is considered a “rou-tine” operation; such patients usually do not have complications before, during, or after surgical intervention.

Для корреспонденции: *Полина Вадимовна Зинчук, zpv2706@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002*
Corresponding author: *Polina V. Zinchuk, zpv2706@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash Blvd, Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Despite the seemingly commonplace nature of the procedure, there are some severe complications such as “stone heart” syndrome. Stone heart syndrome or ischemic myocardial con-tracture is a condition caused by impaired blood supply to the myocardium, resulting in impair-ment of energy metabolism in cardiomyocytes and the development of ischemic contracture. The article presents a clinical case of a child undergoing a radical correction of CHD complicated by fatal ischemic myocardial contracture.

Keywords Stone heart syndrome • Ischemic myocardial contracture • Myocarditis • Artificial circulation • Children

Received: *26.09.2023;* ***received in revised form:*** *10.10.2024;* ***accepted:*** *27.11.2024*

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ИК – искусственное кровообращение

Введение

По разным данным, распространенность врожденных пороков сердца (ВПС) колеблется от 4 до 50 случаев на 1 000 живорожденных детей, в том числе средней и тяжелых форм, составляющих около 6 случаев из 1 000 [1]. Кардиохирургические вмешательства у детей с ВПС, которые часто приходятся на возраст до года, сопровождаются агрессивным воздействием на организм множества факторов, среди которых анестезиологическое пособие, хирургическая травма (срединная стернотомия) и использование аппарата искусственного кровообращения (ИК). ИК играет одну из главных ролей в патологическом влиянии на несформированный организм ребенка. Несмотря на достижения современной перфузиологии, синдром ишемии-реперфузии, активация системы комплемента с дальнейшим формированием системного воспалительного ответа, частое использование режима гипотермии, гемодилюция и необходимость в донорских компонентах крови, гемолиз, гипо- и гипероксия остаются неотъемлемой частью хирургической коррекции ВПС. Все факторы в совокупности влияют на тяжесть послеоперационного периода, выживаемость и качество жизни пациента. По бостонской классификации хирургического риска у детей с ВПС (RACHS), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) и дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) относятся к RACHS 1 – процедуры с низким уровнем летальности. Несмотря на кажущуюся простоту коррекции, операция сопровождается рисками нарушения проводимости сердца, гемодинамическими сдвигами, необходимостью применения инотропной поддержки. Одним из редких и серьезных осложнений является синдром каменного сердца.

Синдром каменного сердца, или ишемическая контрактура миокарда, – состояние, характеризующееся необратимой контрактурой миокарда, устойчивой к лечению и любым другим вмешательствам, часто приводящее к летальному исходу. Критическим инициирующим событием является период тепловой ишемии, при которой в клетках снижается содержание высокоэнергетических фосфатов, за которым следует нечувствительная к Ca2+ контрактура миокарда, значительно повышающая сопротивление коронарных сосудов и ухудшающая перфузию, что затрудняет или делает невозможным фармакологическую терапию [2]. Точные механизмы, лежащие в основе контрактуры, до сих пор не изучены. Очевидно, что развитие каменного сердца зависит от недостатка энергии в миокарде. Это согласуется с данными предыдущих исследований, в которых высокое содержание гликогена и/или инсулина могло отсрочить начало ишемической контрактуры и предотвратить травму миокарда [3]. Было высказано предположение, что сокращенное состояние каменного сердца можно сравнить с трупным окоченением поперечнополосатых мышц, при котором сокращение происходит из-за дефицита аденозинтрифосфата. Врожденные пороки сердца приводят к гипертрофии миокарда, что связано с перегрузкой объемом и давлением. Гипертрофированное сердце требует большее количество энергии и, соответственно, в большей степени подвержено риску развития ишемической контрактуры [5].

Представлен клинический случай радикальной коррекции ДМПП и ДМЖП с развитием синдрома каменного сердца.

Клинический случай

Из анамнеза известно: ребенок женского пола, родился путем кесарева сечения (экстренное – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) на сроке 30 нед. С рождения состояние тяжелое, оценка по шкале Апгар 2,5 балла.

CASE STUDY

Вес при рождении 1,72 кг, рост 40 см. Респираторный дистресс-синдром, с рождения проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких, на 9-е сут ребенок переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких с чередованием спонтанного дыхания. Диагностирован ВПС: перимембранозный ДМЖП, ДМПП вторичного типа, стеноз клапана легочной артерии. Выявлены множественные пороки костно-мышечной системы, ассиметрия грудной клетки, по данным рентгенографии – агенезия передних отделов реберных дуг с 1 по 5, клиновидный позвонок НГО (заподозрен синдром Поларда). Положительные антитела к цитомегаловирусу, авидность 75%. Поставлен клинический диагноз – врожденный порок сердца: приточный дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки вторичного типа, хроническая сердечная недостаточность IIа степени, 3–4 функционального класса. Высокая легочная гипертензия. Сопутствующие заболевания: тяжелое перинатальное гипоксически-ишемически-геморрагическое поражение центральной нервной системы, шейно-болевой синдром (купирован), синдром формирующихся двигательных нарушений, множественные врожденные пороки развития (врожденный порок сердца, врожденный порок развития костно-мышечной системы – аплазия большой грудной мышцы слева, агенезия передних отрезков ребер 1–5 слева, клиновидный позвонок нижнегрудного отдела – между 11 и 12 позвонками справа, возможен синдром Поланда), инфекция мочевыводящих путей неясной этиологии, санация. Неонатальная анемия смешанного генеза, тяжелая в анамнезе (корригирована гемотрансфузией). Застойная пневмония, период реконвалесценции.

Неонатальным кардиологическим консилиумом решено отложить плановое оперативное вмешательство по коррекции ВПС до достижения веса 3,5 кг. В динамике, в возрасте 38 сут, отмечено нарастание дыхательной недостаточности с необходимостью респираторной поддержки – неинвазивной искусственной вентиляции легких с чередованием спонтанного дыхания. По данным эхокардиографии: приточный мышечный ДМЖП размером 8,4 мм с двунаправленным сбросом, ДМПП размером 6,2 мм с двунаправленным сбросом, гемодинамический стеноз клапана легочной артерии. Проведен повторный неонатальный кардиологический консилиум, учитывая гемодинамическую значимость межжелудочкового сообщения, дилатацию камер сердца, гиперволемию малого круга кровообращения (по данным рентгенографии органов грудной клетки), потребность в инвазивной респираторной поддержке, на фоне субмаксимальной терапии сердечной недостаточности (фуросемид 0,4 мг/кг/ч, спиронолактон 1,5 мг/кг/сут, каптоприл 0,5 мг/кг/сут), а также учитывая опыт центра по выполнению радикальной коррекции сложных ВПС с ИК, в том числе у недоношенных и маловесных детей, было решено провести «открытую» операцию в условиях ИК.

До оперативного вмешательства лабораторно и инструментально пациентка скомпенсирована, отмечен моноцитоз 22,1%. На момент оперативного вмешательства состояние ребенка оценивалось как тяжелое, обусловленное некорригированным ВПС, высокой легочной гипертензией, сопутствующей патологией. Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничность за счет дефицита массы тела.

Анестезиологическое пособие

На 8-е сут с момента госпитализации выполнено закрытие ДМПП и ДМЖП. Масса тела ребенка на момент операции составляла 2,1 кг, рост – 45 см, площадь поверхности тела 0,16 м^2. Общая анестезия обеспечивалась ингаляционным анестетиком севофлураном с минимальной альвеолярной концентрацией 1 и внутривенной инфузией пропофола (1 мг/кг/ч), фентанила (5 мкг/кг/ч) и атракурия (0,5 мг/кг/ч). Во время операции выполнены инвазивный мониторинг артериального давления в лучевой артерии, мониторинг частоты сердечных сокращений и сатурации гемоглобина посредством пульсоксиметрии, электрокардиография в трех основных отведениях, NIRS-мониторинг, капнография. Лабораторно: мониторинг кислотно-основного состояния венозной и артериальной крови.

Искусственное кровообращение планировалось в условиях нормотермии с фармакохолодовой кардиоплегией раствором «Кустодиол» с использованием аппарата ИК Maquet HL-20 (Швеция) и оксигенатора Dideco D100 Kids (Италия). Объемная скорость перфузии поддерживалась на уровне, достаточном для обеспечения сердечного индекса – 3,0л/мин/м^2. Объем первичного заполнения – 200 мл: эритроцитная взвесь лейкоредуцированная – 40 мл, свежезамороженная плазма – 40 мл, 20% раствор альбумина – 20 мл, стерофундин изотонический (B. Braun, Германия) – 100 мл, 15% раствор маннитола – 7 мл, 5%раствор натрия бикарбоната – 10 мл, гепарин – 600 МЕ. Объем кардиоплегического раствора – 100 мл. Объем ультрафильтрата в процессе модифицированной ультрафильтрации – 300 мл. Время ИК – 281 мин, время пережатия аорты – 66 мин. До начала ИК отмечены стабильные показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений – 140 уд/мин, артериальное давление – 64/34 мм рт. ст., центральное венозное давление – 12 см вод. ст.). Кислородное обеспечение тканей было достаточным (SvO_2 72%), уровень гемоглобина – 117 г/л, Hct 36%.

Во время ИК среднее артериальное давление было в пределах нормы для данного возраста (43 мм рт. ст.), центральное венозное давление – 0 мм

вод. ст., за 281 мин ИК лактат достигал уровня 6,70 ммоль/л. Кардиоплегический раствор вводился антеградно в течение 8 мин с давлением 40–50 мм рт. ст., с объемом из расчета 1 мл/мин/г массы сердца, асистолия наступила на первой минуте кардиоплегии. В связи с выраженной сердечной недостаточностью спустя 120 мин реперфузии сердца и инфузии вазопрессоров (норэпинефрин 0,15 мкг/кг/мин) принято решение о сохранении хирургического диастаза грудины, пациентка переведена на веноартериальное экстракорпоральное мембранное кровообращение. Объемная скорость перфузии – 480 мл/мин (сердечный индекс 3,0), число оборотов – 6 550 в минуту воздушным потоком 0,2 л/мин, уровень АСТ – 200–240 сек, церебральная NIRS – 74%. Собственный ритм сердца – полная АВ-блокада, предсердный ритм с частотой для предсердий 150 уд/мин, для желудочков – идиовентрикулярный с частотой 78–118 уд/мин. Подключен временный электрокардиостимулятор в режиме DDD. Дыхание: искусственная вентиляция легких в режиме SIMV PC + PS (FiO_2 – 50%, пиковое давление в дыхательных путях – 22 см вод. ст., положительное давление конца выдоха – 7 см вод. ст.).

Течение операции

Оба желудочка значительно дилатированы и гипертрофированы. Канюлированы аорта и полые вены, дренаж левого желудочка через правую верхнюю легочную вену. Сразу после начала ИК клипирован общий артериальный проток. Отмечен недостаточный приток в кардиотом, визуально сердце хорошо дренировано, позиционирование канюли в нижней полой вене без значимого эффекта, при подключении вакуума определено наличие воздуха в канюле нижней полой вены, что препятствовало адекватному венозному дренированию. Решено применить охлаждение до 30 °С, на этом фоне отток крови адекватный, однако при достижении температуры 30 °С возникла фибрилляции желудочков (до конца этапа ИК центральная температура не была ниже 30 °С), принято решение выполнить кардиоплегию. Зажим на восходящую аорту, кардиоплегия раствором «Кустодиол» в восходящую аорту. Визуализация оттока кардиоплегического раствора из коронарного синуса. Сразу после начала кардиоплегии отмечен отек миокарда, миокард резиновой плотности. Правым атриотомным доступом ревизована межпредсердная перегородка, дефект вторичного типа, левожелудочковый дренаж стоит корректно в полости ЛЖ. Миокард обоих желудочков и межжелудочковой перегородки отечный. После завершения кардиоплегии ревизирована межжелудочковая перегородка. Дефект субтрикуспидальный щелевидной формы за счет отека межжелудочковой перегородки, при расправлении дефект примерно 10 × 8 мм. Для лучшей экспозиции дефекта септальная створка рассечена от свободного края к основанию. Дефект закрыт заплатой «КемПериплас» (ЗАО «НеоКор», Россия), фиксированной непрерывно обвивным швом, дополнительно наложены пять П-образных швов на прокладках. Целостность септальной створки восстановлена. Гидравлическая проба на трикуспидальном клапане признана удовлетворительной. При ревизии межпредсердной перегородки дефект вторичного типа 8 × 8 мм закрыт заплатой из ксеноперикарда «КемПериплас», фиксированной непрерывно обвивным швом. Поперечно рассечена легочная артерия, клапан легочной артерии трехстворчатый, пропускает буж 12 мм. Герметизация легочной артерии. Ушивание правого предсердия. После профилактики воздушной эмболии открыта аорта. Сократительная активность миокарда отсутствует, миокард плотный, отечный. После снятия зажима с аорты гемодинамика при 100% перфузионном индексе стабильна, артериальное давление 54/47 мм рт. ст. Согревание больного. Длительная реперфузия. Учитывая выраженно сниженную сократительную функцию сердца переход на веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию. Вшита барьерная пленка из перчаточной резины.

Послеоперационный период

В отделении реанимации на 15-е сут общее состояние ребенка оценивалось как крайне тяжелое, обусловленное сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной недостаточностью, двусторонней полисегментарной пневмонией, сепсисом и ДВС-синдромом на фоне длительного хирургического диастаза грудины, высокой гуморальной активностью крови, что потребовало коррекции антибактериальной терапии. При попытке уменьшения объемной скорости перфузии наблюдалась нестабильность гемодинамики. На фоне работы аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации, вазопрессорной и кардиотонической поддержки артериальное давление – 50–65/50–55 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 135–145 уд/мин в ритме кардиостимулятора (DDD). Сатурация при пульсоксиметрии – 95–100%, анализ кислотно-основного состояния артериальной крови – 93–96%, венозной – 75–80%. Уровень лактата в динамике снизился до нормальных значений. Сеансы перитонеального диализа раствором № 3, эффективны. Несмотря на применяемое лечение, эффекта достичь не удавалось: сохранялось выраженное снижение сократительной способности миокарда левого и правого желудочков. По данным эхокардиографии: фракция выброса левого желудочка – 7–17%, фракционное изменение площади правого желудочка – 0%.

На 15-е сут. у ребенка отмечена резкая нестабильность гемодинамики, рефрактерная к введению вазопрессорных и кардиотонических препаратов, по анализу давления на входящей и исходящей магистралей диагностирован тромбоз оксигенатора. На фоне реанимационных мероприятий попытка смены оксигенатора неэффективна. Констатирована биологическая смерть.

Результаты посмертного патанатомического исследования

При патологоанатомическом исследовании выявлен недиагностированный миокардит вирусной этиологии. При макроскопическом осмотре сердца эпикард шероховатый, тусклый, серого цвета с наложениями. В полости сердца немногочисленные смешанные свертки и жидкая кровь. Пристеночный и клапанный эндокард тонкий, гладкий с участками утолщения. Миокард бледный, красно-коричневый, дряблый, пестрого вида, с участками сероватого цвета. Папиллярные мышцы утолщены, на разрезе красно-коричневого цвета. Толщина стенок левого желудочка 0,5 (N до 0,3) см, правого – 0,4 (N до 0,2) см. В межжелудочковой и межпредсердной перегородках заплаты из ксеноперикарда, швы состоятельны. Микроскопически: фиброз эндокарда (рис. 1), межклеточные пространства мышечной ткани неравномерно расширены. Исчерченность кардиомиоцитов сохранена. Ядра округлые или сигарообразные, определяются во всех местах. Интерстициальный неравномерно выраженный отек с многочисленной лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 2). Стенка сосудов неотчетливая, утолщена (рис. 3). Сосуды не спазмированы, полнокровные, в просвете большинства сосудов наблюдается стаз эритроцитов, некоторые сосуды тромбированы, с реканализацией, цитоплазма эндотелиоцитов с включениями неясной природы, ядра эндотелиоцитов округлые.

Обсуждение

На основании патологоанатомических изменений и предоперационных маркеров возможно проведение дифференциальной диагностики с миокардитом. Точная заболеваемость миокардита неизвестна, и, вероятно, недооценена, что связано с наличием бессимптомных или малосимптомных форм. Диагностика и соответствующее лечение имеют первостепенное значение при миокардите у детей, поскольку он остается признанной причиной внезапной сердечной смерти у детей и спортсменов – до 12% случаев по данным крупных исследований, преимущественно основанных на аутопсии [4]. С точки зрения патофизиологии патоген, проникающий в клетку-хозяина, активирует воспалительный каскад с участием воспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин 1β, интерлейкин 6), через несколько дней после заражения адаптивный иммунный ответ через антигенспецифические Т- и В-клетки устраняет вирус, но также вызывает дальнейшее повреждение миоцитов, что приводит к прогрессированию фиброза, который может привести к развитию кардиомиопатии. По-

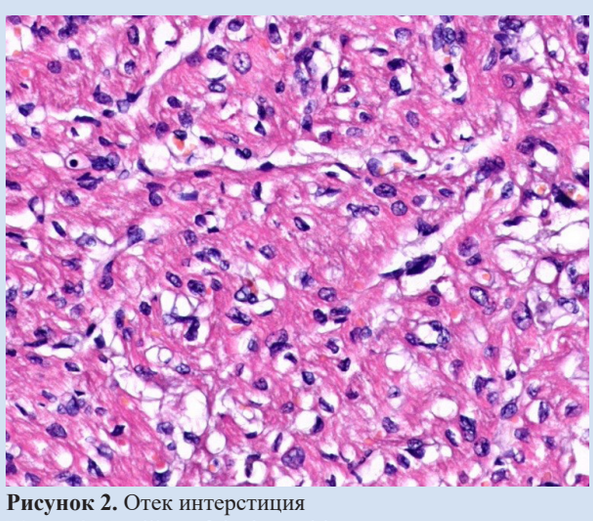


Рисунок 2. Отек интерстиция
Figure 2. Swelling of the interstitium

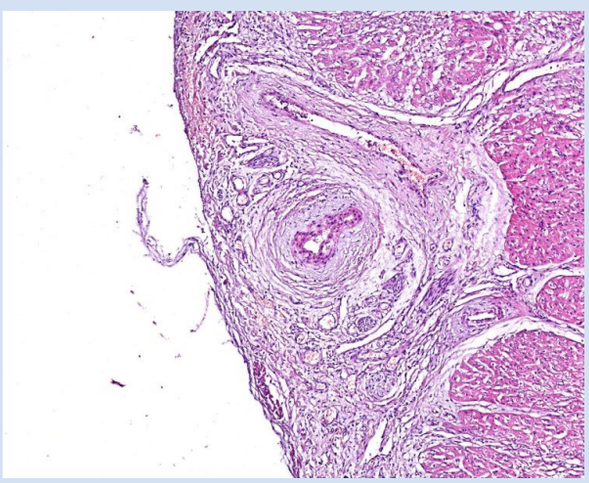


Рисунок 1. Фиброз эндокарда
Figure 1. Endocardial fibrosis

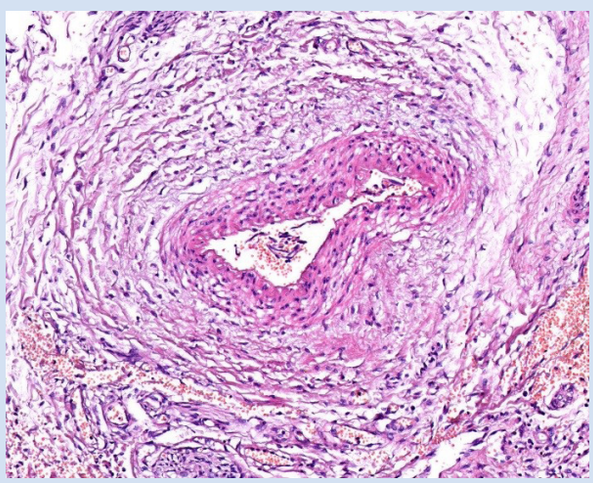


Рисунок 3. Гиперплазия сосудистой стенки
Figure 3. Hyperplasia of the vascular wall

сле уменьшения выраженности воспаления сердце может восстановиться, однако в некоторых случаях сохранение вируса и воспаления может привести к неблагоприятному ремоделированию желудочков [6]. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Миокардит у детей», рутинные лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови и мочи) в диагностике кардитов недостаточно информативны. В связи с возрастными особенностями лимфоцитоз в представленном нами случае не имел диагностического значения. Моноцитоз до 22% (как предиктор вирусной инфекции), а также информации о наличии титра антител к цитомегаловирусу должны были стать поводом к дополнительному обследованию пациента, в частности к исследованию иммунных (ПЦР и ИФА) и биохимических маркеров (тропонины I и T, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа) миокардиального повреждения и началу этиотропной терапии. Течение вирусного миокардита, вероятно, привело к неишемической кардиомиопатии, что в свою очередь связано с ремоделированием миокарда, эхо- и электрокардиографическая картина которого была стерта в связи с наличием некорригированного ВПС [7]. Кардиохирургическое вмешательство, в частности начало ИК, как эпизод ишемии сердца, стало начальной точкой ишемического повреждения кардиомиоцитов [8]. На момент оперативного вмешательства следовало усилить мероприятия, направленные на защиту миокарда и снижение его энергетических потребностей. Поскольку объем и время экспозиции кардиоплегического раствора, а также длительность пережатия аорты были адекватными, применение гипотермии ниже 30 °C могло профилактировать развитие синдрома контрактуры миокарда [9].

Заключение

На сегодняшний день данных о синдроме каменного сердца, не связанных с реперфузией, в особенности при радикальной коррекции порока сердца у маловесных недоношенных пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, крайне мало. Несмотря на то что осложнение остается редким, оно представляет значительную угрозу жизни пациента, поскольку эффективные методы лечения до сих пор не разработаны. В контексте ишемической контрактуры миокарда единственный доступный метод – профилактика. Крайне важно, чтобы кардиохирургическая бригада помнила о вероятности развития такого осложнения и своевременно диагностировала предпосылки к нему.

Конфликт интересов

П.В. Зинчук заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.К. Халивопуло заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Борисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Ляпин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2024-0002 «Периоперационные нейропротективные стратегии в хирургии врожденных пороков сердца» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты», номер государственного учета в НИОКТР: 124041800039-2.

CASE STUDY

Информация об авторах

Зинчук Полина Вадимовна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-7717-9856

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

Ивкин Артем Александрович, заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Author Information Form

Zinchuk Polina V., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-7717-9856

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

Ivkin Artem A., Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Борисенко Дмитрий Викторович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

Ляпин Антон Александрович, врач – сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Богданов Лев Александрович, 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

Borisenko Dmitry V., Intensive Care Anesthesiologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1636-9510

Lyapin Anton A., Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiac Surgery No. 2, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1661-1135

Bogdanov Lev A., Researcher at the Laboratory of Molecular, Translational and Digital Medicine, Department of Experimental Medicine, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Вклад авторов в статью

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

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

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

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

ЛАА – 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

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

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

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

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

LAA – 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Саперова Е.В., Вахлова И.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713

2. Li M., Qin Z., Steen E., Terry A., Wang B., Wohlfart B., Steen S., Arner A. Development and prevention of ischemic contracture ("stone heart") in the pig heart. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1105257. doi: 10.3389/fcvm.2023.1105257.

3. Wahlquist Y., Soltesz K., Liao Q., Liu X., Pigot H., Sjöberg T., Steen S. Prevention of Ischemic Myocardial Contracture Through Hemodynamically Controlled DCD. Cardiovasc Eng Technol. 2021;12(5):485-493. doi: 10.1007/s13239-021-00537-8.

4. Harris K.M., Mackey-Bojack S., Bennett M., Nwaudo D., Duncanson E., Maron B.J. Sudden Unexpected Death Due to Myocarditis in Young People, Including Athletes. Am J Cardiol. 2021;143:131-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.028.

5. Hald M., Hønge J., Dall R.P., Larsen S.H. Two cases of "stone heart" with fatal outcome. J Thorac Dis. 2018;10(1):E74-E76. doi:10.21037/jtd.2017.12.09

6. Law Y.M., Lal A.K., Chen S., Čihákova D., Cooper L.T.Jr., Deshpande S., Godown J., Grosse-Wortmann L., Robinson J.D., Towbin J.A.; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001.

7. Tsatsopoulou A., Protonotarios I., Xylouri Z., Papagiannis. I, Anastasakis A., Germanakis I., Patrianakos A., Nyktari E., Gavras C., Papadopoulos G., Meditskou S., Lazarou E., Miliou A., Lazaros G. Cardiomyopathies in children: An overview. Hellenic J Cardiol. 2023;72:43-56. doi: 10.1016/j.hjc.2023.02.007.

8. Wittnich C., Maitland A., Vincente W., Salerno T. Not all neonatal hearts are equally protected from ischemic damage during hypothermia. Ann Thorac Surg. 1991;52(4):1000-4. doi: 10.1016/0003-4975(91)91267-y.

9. Sorrell V.L., Paleru V., Altbach M.I., Hilwig R.W., Kern K.B., Gaballa M., Ewy G.A., Berg R.A. Mild hypothermia delays the development of stone heart from untreated sustained ventricular fibrillation--a cardiovascular magnetic resonance study. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13(1):17. doi:10.1186/1532-429X-13-17

REFERENCES

1. Saperova E.V., Vahlova I.V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. Current Pediatrics. 2017;16(2):126-133. doi:10.15690/vsp.v16i2.1713 (In Russian)
2. Li M., Qin Z., Steen E., Terry A., Wang B., Wohlfart B., Steen S., Arner A. Development and prevention of ischemic contracture ("stone heart") in the pig heart. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1105257. doi: 10.3389/fcvm.2023.1105257.
3. Wahlquist Y., Soltesz K., Liao Q., Liu X., Pigot H., Sjöberg T., Steen S. Prevention of Ischemic Myocardial Contracture Through Hemodynamically Controlled DCD. Cardiovasc Eng Technol. 2021;12(5):485-493. doi: 10.1007/s13239-021-00537-8.
4. Harris K.M., Mackey-Bojack S., Bennett M., Nwaudo D., Duncanson E., Maron B.J. Sudden Unexpected Death Due to Myocarditis in Young People, Including Athletes. Am J Cardiol. 2021;143:131-134. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.12.028.
5. Hald M., Hønge J., Dall R.P., Larsen S.H. Two cases of "stone heart" with fatal outcome. J Thorac Dis. 2018;10(1):E74-E76. doi:10.21037/jtd.2017.12.09
6. Law Y.M., Lal A.K., Chen S., Čiháková D., Cooper L.T.Jr., Deshpande S., Godown J., Grosse-Wortmann L., Robinson J.D., Towbin J.A.; American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(6):e123-e135. doi: 10.1161/CIR.0000000000001001.
7. Tsatsopoulou A., Protonotarios I., Xylouri Z., Papagiannis. I, Anastasakis A., Germanakis I., Patrianakos A., Nyktari E., Gavras C., Papadopoulos G., Meditskou S., Lazarou E., Miliou A., Lazaros G. Cardiomyopathies in children: An overview. Hellenic J Cardiol. 2023;72:43-56. doi: 10.1016/j.hjc.2023.02.007.
8. Wittnich C., Maitland A., Vincente W., Salerno T. Not all neonatal hearts are equally protected from ischemic damage during hypothermia. Ann Thorac Surg. 1991;52(4):1000-4. doi: 10.1016/0003-4975(91)91267-y.
9. Sorrell V.L., Paleru V., Altbach M.I., Hilwig R.W., Kern K.B., Gaballa M., Ewy G.A., Berg R.A. Mild hypothermia delays the development of stone heart from untreated sustained ventricular fibrillation--a cardiovascular magnetic resonance study. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13(1):17. doi:10.1186/1532-429X-13-17

Для цитирования: *Зинчук П.В., Халивопуло И.К., Ивкин А.А., Борисенко Д.В., Ляпин А.А., Богданов Л.А. Клинический случай развития синдрома каменного сердца у недоношенного ребенка при радикальной коррекции врожденного порока сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 276-283. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-276-283*

To cite: *Zinchuk P.V., Khalivopulo I.K., Ivkin A.A., Borisenko D.V., Lyapin A.A., Bogdanov L.A. A clinical case of the "stone heart" syndrome in a premature baby with radical correction of a congenital heart defect: ventricular septal defect and atrial septal defect. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 276-283. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-276-283*

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-284-289

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ У МЛАДЕНЦА В ВОЗРАСТЕ 52 ДНЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.А. Ивкин[1], Д.Г. Балахнин[2], А.А. Михайлова[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [2] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, ул. Садовая-Кудринская, 15, Москва, Российская Федерация, 123001

Основные положения

• Искусственное кровообращение индуцирует системное воспаление и может приводить к нарушению органной функции, прежде всего сердца, почек и системы гемостаза. Заместительная почечная терапия при остром почечном повреждении после операций на сердце с искусственным кровообращением у детей является эффективным методом протезирования функции почек в послеоперационном периоде наряду с традиционным для данной категории лиц перитонеальным диализом. В статье описан случай успешного применения данной технологии.

Резюме

Искусственное кровообращение, применяемое при хирургической коррекции врожденных пороков сердца, является значимым повреждающим фактором у детей раннего возраста, что широко освещается в современной медицинской литературе. Негативное воздействие обусловлено использованием экстракорпоральных контуров и морфофункциональной незрелостью органов и систем у детей. **Цель данного сообщения** – демонстрация использования аппаратной заместительной почечной терапии при повреждении почек в послеоперационном периоде коррекции врожденного порока сердца со сложной анатомией у ребенка в возрасте 52 дней с транспозицией магистральных сосудов. В результате хирургического вмешательства и применения заместительной почечной терапии для лечения возникшего осложнения в виде острого повреждения почек состояние ребенка было стабилизировано. Пациент был переведен в профильное кардиохирургическое отделение и успешно прошел этап реабилитации.

Ключевые слова Врожденные пороки сердца • Дети • Заместительная почечная терапия • Искусственное кровообращение

Поступила в редакцию: *02.10.2023;* ***поступила после доработки:*** *11.11.2024;* ***принята к печати:*** *05.12.2024*

SUCCESSFUL CORRECTION OF TRANSPOSITION OF THE GREAT VESSELS USING EXTRACORPOREAL METHODS IN AN INFANT AGED 52 DAYS: CASE REPORT

A.A. Ivkin[1], D.G. Balakhnin[2], A.A. Mikhailova[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Acad. L.S. Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [2] State Budgetary Public Health Institution "N.F. Filatov Children's City Hospital" of Moscow Healthcare Ministry, 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, Russian Federation, 123001

Highlights

• Cardiopulmonary bypass that is necessary for the surgical correction of congenital heart defects in children can induce systemic inflammation and lead to organ failure. Renal replacement therapy for acute renal injury after heart surgery in children is an effective method of kidney function substitution in the postoperative period comparable to peritoneal dialysis widely used in this category of patients. This case report presents a successful patient recovery after incorporation of this technique into the surgical treatment.

Для корреспонденции: *Алена Александровна Михайлова, carfagenez@mail.ru; адрес: бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Россия, 650002*
Corresponding author: *Alena A. Mikhailova, carfagenez@mail.ru; address: 6, Academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russia, 650002*

Abstract

The use of cardiopulmonary bypass during surgical correction of congenital heart defects in children can significantly damage the child's organism, which is widely reported in medical field. This negative impact is associated with morphofunctional immaturity of child's organs and caused by using extracorporeal circuits. The aim of this article is to demonstrate the use of renal replacement therapy for kidney injury in the postoperative period of correction of congenital heart disease in a child aged 52 days with transposition of the great vessels. The child's condition was stabilized as a result of surgical intervention and the use of renal replacement therapy to treat the complications of acute kidney injury. The patient was transferred to a specialized Cardiac Surgery Department, where they successfully finished rehabilitation.

Keywords Congenital heart diseases • Renal replacement therapy • Cardiopulmonary bypass • Cardiac surgery • Children

Received: *02.10.2023;* ***received in revised form:*** *11.11.2024;* ***accepted:*** *05.12.2024*

Список сокращений

ВПС – врожденные пороки сердца
ИК – искусственное кровообращение
ОПП – острое повреждение почек

Введение

Представлен клинический случай коррекции врожденного порока сердца (ВПС) со сложной анатомией и высокой степенью сложности хирургической коррекции – транспозиции магистральных сосудов [1]. Операция была успешно проведена новорожденному в возрасте 1,5 мес., что ухудшило состояние гемодинамики и кислородного транспорта и привело к осложнениям в послеоперационном периоде. Методика искусственного кровообращения (ИК) агрессивно воздействует на организм человека, что обусловлено использованием таких неотъемлемых составляющих, как гипотермия, гемодилюция, возможный циркуляторный и кардиоплегический арест, контакт крови с чужеродной поверхностью, триггеры трансфузии. Наибольшее повреждающее воздействие ИК оказывает на новорожденных и детей, что обусловлено морфофункциональной незрелостью их тканей и систем [1]. В результате данного патологического влияния происходит высвобождение медиаторов воспаления, активация системы комплемента, нейтрофилов, формируется системный воспалительный ответ. Кроме того, воздействие гистамина и протеолитических ферментов увеличивают проницаемость сосудистой стенки и миграцию внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство, способствуя высокобелковому отеку тканей и нарушению микроциркуляции [1–4]. Также любая кардиохирургическая операция у ребенка несет риск развития почечных осложнений и может потребовать заместительной почечной терапии. В детской популяции проведение такой терапии представляется затруднительным из-за сложности катетеризации магистральных вен, поддержания гипокоагуляционного состояния крови и риска тромбоцитопении, а в поздние сроки вмешательства – значительного увеличения вероятности нозокомиальной инфекции.

Дети с ВПС, которым было выполнено хирургическое вмешательство в условиях ИК, находятся в группе риска развития острого повреждения почек (ОПП) и перегрузки жидкостью [2, 3]. Перегрузка жидкостью, независимо от ОПП, ассоциирована с увеличением продолжительности госпитализации и смертностью новорожденных, перенесших хирургическую коррекцию врожденной патологии сердца [5]. Кроме того, перегрузка жидкостью ухудшает течение ОПП [6].

Существующие методы коррекции острых нарушений водно-электролитного обмена у детей после коррекции ВПС включают консервативную медикаментозную терапию, пассивное перитонеальное дренирование, перитонеальный диализ и гемодиализ. Одной из проблем консервативной терапии ОПП диуретиками является резистентность к этим препаратам [7], которая может быть эффективно преодолена методами диализа [8]. Преимуществами перитонеального диализа являются относительная простота использования, отсутствие необходимости в системной гепаринизации и снижение риска геморрагических осложнений, минимальное влияние на гемодинамику, возможность применения у детей с любой массой тела. Недостатками являются низкие клиренс и скорость ультрафильтрации, риск инфекционных осложнений. При наличии технической возможности у детей может применяться

гемодиализ или гемодиафильтрация, но в данный момент не существует достоверно значимых различий между методами заместительной почечной терапии у взрослых [9]. К достоинствам экстракорпорального диализа относится высокая эффективность процедуры, в то время как недостатками являются более выраженное влияние на гемодинамику, невозможность применения у детей с недостаточной массой тела, необходимость применения гепарина. Благодаря небольшому количеству недостатков некоторые авторы предлагают превентивно устанавливать канюлю для перитонеального диализа и начинать процедуру, не дожидаясь снижения темпа диуреза у педиатрических пациентов высокого риска. Такой подход сопровождается более быстрым достижением отрицательного баланса [10].

Клиническое наблюдение

Пациент С., рост при рождении 59 см, масса тела 3 650 г. ВПС заподозрен на 31-й нед. по результатам УЗИ. С рождения и при поступлении в отделение детской кардиологии жалобы, со слов матери, на цианоз носогубного треугольника, одышку и перерывы при кормлении. Объективно наблюдалось: шум в сердце, цианоз кожных покровов. При обследовании поставлен диагноз – ВПС: транспозиция магистральных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, открытое овальное окно. Получены все необходимые информированные добровольные согласия на медицинское вмешательство от законного представителя пациента.

Поступил в отделение детской кардиологии в возрасте 52 дней: рост – 59 см, масса тела – 3 870 г, SpO_2 – 55–60%, одышка (до 56 вдохов/мин., тахикардия (до 170 уд/мин). В течение нескольких часов состояние ребенка ухудшилось: появился диффузный цианоз, SpO2 снизилась до 40 (эпизодически до 21%), по данным кислотно-щелочного состояния – метаболический ацидоз. Учитывая тяжесть состояния, переведен в отделение анестезиологии и реанимации. На фоне инфузионной терапии, в том числе инфузии вазапростана (без явного эффекта), трансфузии эритроцитарной массы и диуретической терапии состояние улучшилось (повышение SpO_2 до 75–85%, отсутствие одышки и тахикардии, цианоз носогубного треугольника только при физической нагрузке). После стабилизации состояния 15.12.2011 переведен в отделение детской кардиологии, где находился по 21.12.2011. В данный период состояние оставалось стабильно тяжелым вследствие хронической сердечной недостаточности и артериальной гипоксемии на уровне 70% с эпизодами десатурации до 35%. С 20.01.2011 отмечено ухудшение в виде двух эпизодов фебрильной гипертермии, купируемых нестероидными противовоспалительными препаратами, эпизода синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 200 уд/мин и десатурацией до 44%. 21.12.2011 произошел эпизод десатурации до 30% с незначительным эффектом от инсуффляции кислорода через носовые канюли, по рекомендации реаниматолога переведен в отделение анестезиологии и реанимации.

В отделении анестезиологии и реанимации 22.12.2011 в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью и эпизодами десатурации до 34% переведен на назальный CPAP с уровнем PEEP 5 мбар, эпизоды десатурации купировались на фоне увеличения фракции кислорода на вдохе до 1,0.

25.12.2011 произошло резкое ухудшение состояния в виде брадикардии (до 70 уд/мин) с дальнейшей остановкой сердечной деятельности, начата сердечно-легочная реанимация, продолжавшаяся 10 мин, с восстановлением сердечной деятельности и стабилизацией гемодинамики на фоне инфузии адреналина 0,2 мкг/кг/мин, перевод на искусственную вентиляцию легких через эндотрахеальную трубку с параметрами вентиляции Pinsp.– 22 мбар, PEEP – 4 мбар, FiO_2 – 1,0. Состояние ребенка оставалось критическим с явлениями шока (артериальное давление на уровне 50/30 мм рт. ст., анурия, декомпенсированный ацидоз смешанного генеза по анализу крови). По экстренным показаниям ребенок направлен в операционную.

Диагноз на операции – ВПС: транспозиция магистральных сосудов, приточный дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия дуги аорты, открытое овальное окно, открытый артериальный проток; недостаточность кровообращения III ФК, высокая легочная гипертензия. В условиях ИК с гипотермией до 28 °С выполнены реконструкция дуги аорты заплатой «КемПериплас» (ЗАО «НеоКор», Россия), артериальное переключение (операция Жатене), пластика мембранозного дефекта межжелудочковой перегородки заплатой «КемПериплас», лигирование открытого артериального протока. Интраоперационно, по данным чреспищеводной эхокардиографии, адекватная хирургическая коррекция, высокая легочная гипертензия – 70% от системного давления, сброс через фенестру межпредсердной перегородки двунаправленный. При отлучении от ИК и снижении объемной скорости перфузии до 10% определены нестабильность гемодинамики на фоне нарастания доз симпатомиметиков, отек легких с десатурацией, в связи с чем для отхождения от ИК начата веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация с центральной канюляцией на оксигенаторе Baby RX 10. Грудная клетка не сведена, послеоперационная рана закрыта барьерной пленкой.

При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации состояние критическое, обусловлено бивентрикулярной сердечной недостаточностью, отеком легких, острой почечной недостаточностью, геморрагическим синдромом, хирургическим диастазом грудной клетки. Искусственная вентиляция легких в режиме pressure control с параметрами: Pinsp – 32 мбар, PEEP – 10 мбар, FiO_2 – 0,4. Из легких санировалось большое количество геморрагического содержимого. Гемодинамика была стабилизирована на фоне симпатомиметиков (адреналин – 0,25 мкг/кг/мин, милринон – 1 мкг/кг/мин) и экстракорпоральной мембранной оксигенации с объемной скоростью перфузии 50–70% от расчетной, артериальным давлением на уровне 65/45–90/55 мм рт. ст. Попытки снизить объемную скорость потока в течение первых суток были безуспешны, так как сопровождались гипотензией и десатурацией. С целью детоксикации и в связи с анурией проведена аппаратная заместительная почечная терапия в режиме непрерывной вено-венозной гемофильтрации, затем в связи с тромбозом фильтра выполнен переход на перитонеальный диализ. Анальгезия и седация ребенка обеспечивались постоянной инфузией фентанила в дозе 3 мкг/кг/ч. С учетом высокого темпа поступления геморрагического отделяемого по дренажам (100–150 мл/ч) начата аппаратная аутогемотрансфузия с трансфузией компонентов донорской крови. В течение следующих двух суток дозировка адреналина в динамике снизилась до 0,15 мкг/кг/мин, добавлена инфузия добутамина в дозировке 5 мкг/кг/мин, объемная скорость экстракорпорального кровотока снижена до 30%. 27.12.2011 в условиях отделения анестезиологии и реанимации выполнены ревизия и санация переднего средостения, отключение экстракорпоральной мембранной оксигенации. Периодически повторялись сеансы заместительной почечной терапии в режиме вено-венозной гемофильтрации по причине анурии, 03.01.2012 произошло восстановление диуреза (олигоурия), полное восстановление диуреза отмечено к 08.01.2012. В дальнейшем определено постепенное снижение объема симпатомиметической поддержки, с 14.01.2012 ребенок в ней не нуждался. С целью коррекции анемии и гипокоагуляции пациенту проведены многократные трансфузии эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы.

В течение ближайшего послеоперационного периода отмечено развитие правосторонней верхнедолевой пневмонии с ее успешной санацией в ходе лечения и регрессом дыхательной недостаточности, в результате чего с 27.01.2012 ребенка перевели с искусственной вентиляции легких на назальный CPAP с сохранением спонтанного эффективного дыхания.

Течение послеоперационного периода осложнилось развитием некроза концевых отделов ногтевых фаланг первого и второго пальцев правой верхней конечности; проведена телемедицинская консультация врача ожогового центра, в результате которой показаний для оперативного лечения не определено. В ходе консервативного лечения обнаружена организация зоны некроза. 11.01.2012 пациент консультирован детским неврологом, определен диагноз: постгипоксическая энцефалопатия, состояние после отека головного мозга, спастический тетрапарез. В течение последующих трех недель данный неврологический дефицит регрессировал.

При дальнейшем лечении состояние ребенка стабилизировалось, оставалась незначительная кислородная зависимостью, симпатомиметическая поддержка не требовалась, питание усваивалось в полном объеме, что позволило перевести пациента из отделения реанимации в отделение кардиохирургии и в дальнейшем в отделение детской кардиологии для реабилитации. Исходом лечения стало выздоровление больного.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует важную роль экстракорпоральных технологий в послеоперационном ведении детей при коррекции ВПС в условиях ИК. Своевременно начатая аппаратная заместительная почечная терапия способствовала снижению выраженности системного воспалительного ответа, отказу от традиционного перитонеального диализа непосредственно в момент начала интенсивной терапии и последующему отказу от симпатомиметической поддержки со стабилизацией состояния пациента и его переводом на этап реабилитации.

Конфликт интересов

А.А. Ивкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Г. Балахнин заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Михайлова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ивкин Артём Александрович, кандидат медицинских наук заведующий лабораторией органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца

Author Information Form

Ivkin Artem A., PhD, Head of the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Researcher

и сосудов, научный сотрудник лаборатории анестезиологии-реаниматологии и патофизиологии критических состояний, старший преподаватель научно-образовательного отдела, врач – анестезиолог-реаниматолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Балахнин Дмитрий Геннадьевич, врач – анестезиолог-реаниматолог кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Михайлова Алена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

at the Laboratory of Anesthesiology, Intensive Care and Pathophysiology of Critical Conditions, Senior Lecturer at the Department of Science and Education, Anesthesiologist, Intensive Care Physician at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3899-1642

Balakhnin Dmitry G., Anesthesiologist, Intensive Care Physician at the Department of Cardiac Surgery, State Budgetary Public Health Institution “N.F. Filatov Children's City Hospital” of Moscow Healthcare Ministry, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0806-6322

Mikhailova Alyona A., Junior Researcher at the Laboratory of Organoprotection in Children with Congenital Heart Defects, Department of Heart and Vascular Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0246-3466

Вклад авторов в статью

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

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

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

Author Contribution Statement

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutty S., Danford D.A., Diller G.P., Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. Heart. 2018;104(14):1148-1155. doi:10.1136/heartjnl-2016-311032

2. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L.N., Del Castillo S., Kim G., Flynn A., Sethna C.B. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children. Pediatr. Nephrol. 2022;37(3):659-665. doi:10.1007/s00467-021-05179-5

3. Van den Eynde J., Delpire B., Jacquemyn X., Pardi I., Rotbi H., Gewillig M., Kutty S., Mekahli D. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Pediatr. Nephrol. 2022;37(3):509-519. doi:10.1007/s00467-021-05297-0

4. Ивкин А. А., Корнелюк Р. А., Борисенко Д. В., Нохрин А. В., Шукевич Д. Л. Искусственное кровообращение без компонентов донорской крови при операции на сердце у ребенка весом 8 килограмм: клинический случай. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018; 22(2): 63-67 doi: 10.21688-1681-3472-2018-2-63-67

5. Mah K.E., Hao S., Sutherland S.M., Kwiatkowski D.M., Axelrod D.M., Almond C.S., Krawczeski C.D., Shin A.Y. Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery. Pediatr. Nephrol. 2018;33(3):511-520. doi:10.1007/s00467-017-3818-x

6. Kwiatkowski D.M., Krawczeski C.D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. Pediatr. Nephrol. 2017;32(9):1509-1517. doi:10.1007/s00467-017-3643-2

7. Foote H.P., Hornik C.P., Hill K.D., Rotta A.T., Chamberlain R., Thompson E.J. A systematic review of the evidence supporting post-operative diuretic use following cardiopulmonary bypass in children with Congenital Heart Disease. Cardiol. Young. 2021;31(5):699-706. doi:10.1017/S1047951121001451

8. Kwiatkowski D.M., Goldstein S.L., Cooper D.S., Nelson D.P., Morales D.L., Krawczeski C.D. Peritoneal Dialysis vs Furosemide for Prevention of Fluid Overload in Infants After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2017;171(4):357-364. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4538

9. Liu L., Zhang L., Liu G.J., Fu P. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;12(12):CD011457. doi:10.1002/14651858.CD011457.pub2

10. Pettit K.A., Schreiter N.A., Lushaj E.B., Hermsen J.L., Wilhelm M., Mahon A.C.R., Nelson K.L., DeGrave J.J., Marka N., Anagnostopoulos P.V. Prophylactic Peritoneal Drainage is Associated with Improved Fluid Output after Congenital Heart Surgery. Pediatr. Cardiol. 2020;41(8):1704-1713. doi:10.1007/s00246-020-02431-x.

REFERENCES

1. Kutty S., Danford D.A., Diller G.P., Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. Heart. 2018;104(14):1148-1155. doi:10.1136/heartjnl-2016-311032

2. LoBasso M., Schneider J., Sanchez-Pinto L.N., Del Castillo S., Kim G., Flynn A., Sethna C.B. Acute kidney injury and kidney recovery after cardiopulmonary bypass in children. Pediatr. Nephrol. 2022;37(3):659-665. doi:10.1007/s00467-021-05179-5

3. Van den Eynde J., Delpire B., Jacquemyn X., Pardi I., Rotbi H., Gewillig M., Kutty S., Mekahli D. Risk factors for acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Pediatr. Nephrol. 2022;37(3):509-519. doi:10.1007/s00467-021-05297-0

4. Ivkin A.A., Kornelyuk R.A., Borisenko D.V., Nohrin A.V., Shukevich D.L. Cardiopulmonary bypass without the use of donor blood components in heart surgery in an 8-kg infant: case report Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya. 2018; 22(2): 63-67. doi: 10.21688-1681-3472-2018-2-63-6 (In Russian)

5. Mah K.E., Hao S., Sutherland S.M., Kwiatkowski D.M., Axelrod D.M., Almond C.S., Krawczeski C.D., Shin A.Y. Fluid overload independent of acute kidney injury predicts poor outcomes in neonates following congenital heart surgery. Pediatr. Nephrol. 2018;33(3):511-520. doi:10.1007/s00467-017-3818-x

6. Kwiatkowski D.M., Krawczeski C.D. Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. Pediatr. Nephrol. 2017;32(9):1509-1517. doi:10.1007/s00467-017-3643-2

7. Foote H.P., Hornik C.P., Hill K.D., Rotta A.T., Chamberlain R., Thompson E.J. A systematic review of the evidence supporting post-operative diuretic use following cardiopulmonary bypass in children with Congenital Heart Disease. Cardiol. Young. 2021;31(5):699-706. doi:10.1017/S1047951121001451

8. Kwiatkowski D.M., Goldstein S.L., Cooper D.S., Nelson D.P., Morales D.L., Krawczeski C.D. Peritoneal Dialysis vs Furosemide for Prevention of Fluid Overload in Infants After Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2017;171(4):357-364. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.4538

9. Liu L., Zhang L., Liu G.J., Fu P. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. Cochrane Database Syst. Rev. 2017;12(12):CD011457. doi:10.1002/14651858.CD011457.pub2

10. Pettit K.A., Schreiter N.A., Lushaj E.B., Hermsen J.L., Wilhelm M., Mahon A.C.R., Nelson K.L., DeGrave J.J., Marka N., Anagnostopoulos P.V. Prophylactic Peritoneal Drainage is Associated with Improved Fluid Output after Congenital Heart Surgery. Pediatr. Cardiol. 2020;41(8):1704-1713. doi:10.1007/s00246-020-02431-x.

Для цитирования: *Ивкин А.А., Балахнин Д.Г., Михайлова А.А. Клинический случай успешной коррекции транспозиции магистральных сосудов у младенца в возрасте 52 дней с применением экстракорпоральных технологий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 284-289. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-284-289*

To cite: *Ivkin A.A., Balakhnin D.G., Mikhailova A.A. Successful correction of transposition of the great vessels using extracorporeal methods in an infant aged 52 days: case report. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 284-289. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-284-289*

УДК 614.2:622-05 (571.17)
DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-290-302

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ОРГАНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ РАБОТНИКАМ УГОЛЬНОЙ ОТРАСЛИ (НА ПРИМЕРЕ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССА)

Е.Д. Баздырев[1], И.Л. Строкольская[1, 2], Е.В. Часовских[3], Т.П. Жиляева[4], С.А. Макаров[1, 2], Д.П. Цыганкова[1], А.С. Агиенко[1], И.М. Центер[1], В.Ю. Херасков[5], 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 бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», бульвар им. академика Л.С. Барбараша, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; [3] Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», просп. Октябрьский, 22, Кемерово, Российская Федерация, 650066; [4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кузбасский центр общественного здоровья и медицинской профилактики», ул. Рукавишникова, 1, Кемерово, Российская Федерация, 650025; [5] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, 654041

Основные положения

• Предложены меры совершенствованию организации первичной медико-санитарной помощи работникам угольных предприятий, включая создание специализированного амбулаторно-поликлинического участка, интеграцию медицинских организаций всех уровней и разработку межведомственного подхода, направленного на повышение уровня здоровья трудоспособного населения.

Цель	Сформировать перспективную интеграционную модель организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) работникам угольной отрасли (на примере Кемеровской области – Кузбасса).
Материалы и методы	Объект исследования – организация ПМСП работникам угольной отрасли. Субъект исследования – работники угольной отрасли. Методы исследования – аналитический и контент-анализ отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовой базы организации ПМСП работающим (федеральные законы РФ, нормативные документы Минздрава, Минтруда РФ и Кемеровской области – Кузбасса).
Результаты	Новая модель организации ПМСП работникам угольных предприятий предполагает три уровня межведомственного взаимодействия. Первый – территориальные поликлиники как основное звено в оказании ПМСП, в которых при поддержке предприятий и службы профпатологии региона создаются специализированные амбулаторно-поликлинические участки для работающего населения. Второй уровень – выявление факторов сердечно-сосудистого риска, диагностика болезней сердца, определение тактики индивидуальных профилактических мероприятий для пациентов. Третий уровень модели – управленческий, направленный на разработку комплексных программ профилактики неблагоприятного влияния факторов труда на здоровье работающего и их реализацию с учетом индивидуального, корпоративного и межведомственного подходов.
Заключение	Интеграционный подход, объединяющий всех заинтересованных участников, обеспечит достижение целевых параметров благодаря совершенствованию модели оказания ПМСП работающему населению. Разработанная модель позволит сократить время обслуживания, упростить документооборот, обеспечить преемственность, осуществлять мониторинг факторов сердечно-сосудистого риска и диспансерное ведение лиц с преморбидными нарушениями, повысить межведомственную ответственность за результат.

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

Corresponding author: *Evgeny D. Bazdyrev, bazded@kemcardio.ru; address: 6, academician Barbarash blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002*

Ключевые слова Организация первичной медико-санитарной помощи • Угольная отрасль • Организационная модель первичной медико-санитарной помощи • Работникам угольной отрасли Кемеровской области – Кузбасса

Поступила в редакцию: *30.08.2024;* ***поступила после доработки:*** *16.10.2024;* ***принята к печати:*** *22.11.2024*

IMPROVING PRIMARY HEALTH CARE FOR THE COAL INDUSTRY WORKERS (USING THE EXAMPLE OF THE KEMEROVO REGION – KUZBASS)

E.D. Bazdyrev[1], I.L. Strokolskay[1, 2], E.V. Chasovskikh[3], T.P. Zhilyaeva[4], S.A. Makarov[1, 2], D.P. Tsygankova[1], A.S. Agienko[1], I.M. Center[1], V. Yu. Heraskov[5], 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 Budgetary Healthcare Institution "Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash", 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; [3] State Autonomous Healthcare Institution "Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev", 22, Oktyabrsky Ave., Kemerovo, Russian Federation, 650066; [4] State Budgetary Healthcare Institution "Kuzbass Center for Public Health and Medical Prevention", 1, Rukavishnikova St., Kemerovo, Russian Federation, 650025; [5] Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases", 23, Kutuzova St., Novokuznetsk, Russian Federation, 654041

Highlights

• The article presents proposals for improving primary health care for the coal industry workers by creating specialist outpatient clinics, integrating medical organizations at all levels, and incorporating an interdepartmental approach for various ministries and departments to preserve the health of the able-bodied population.

Aim	To develop a promising model for organizing health services for coal industry employees in the Kuzbass (using the Kemerovo region – Kuzbass data).
Methods	The object of the study is the organization of primary health care (PHC) for coal industry employees. The subject of the study are the coal industry employees. The analytical method and content analysis of domestic and foreign literature and regulatory documents regarding the organization of primary health care for employees (federal laws of the Russian Federation, regulatory documents of the Ministry of Healthcare, Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation and Kemerovo region-Kuzbass) were used in this review.
Results	The new model of the organization of PHC for coal industry employees has three levels of interdepartmental interaction. The first level involves new specialized outpatient clinics for the working population that should be created within territorial polyclinics as the main link in the provision of primary health care with the support from enterprises and the occupational pathology service providers of the region. The second level involves the identification of cardiovascular risk factors, diagnosis of cardiovascular diseases, and developing personal preventive measures for patients. The third level of the model is managerial, it aims to develop preventive programs to negate occupational-related adverse factors and implement them at personal, workplace and interdepartmental levels.
Conclusion	The interdepartmental approach involving all participants of the process will be able to achieve the target parameters by improving the PHC model for the working population. The developed model will shorten the wait times, simplify document management, ensuring continuity, monitoring of cardiovascular risk factors, outpatient management of patients with premorbid disorders, and interdepartmental responsibility for outcomes.

Keywords Organizing primary health care • Coal industry • Organizational model in primary health care • Coal industry workers of the Kemerovo region – Kuzbass

Received: *30.08.2024;* ***received in revised form:*** *16.10.2024;* ***accepted:*** *22.11.2024*

Список сокращений

БСК – болезни системы кровообращения
ПМСП – первичная медико-санитарная помощь
САПУ – специализированный амбулаторно-поликлинический участок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФССР – факторы сердечно-сосудистого риска
ЦВР – центр высокого риска

Ведение

Работающее население – основа экономического и социального развития общества, поэтому сохранение здоровья данной группы должно быть приоритетным направлением деятельности медицинских и профессиональных сообществ [1]. В период СССР существовала эффективная система медицинской и профилактической помощи (медицина труда) работающему населению, включавшая не только лечение, профилактику и реабилитацию профессиональных заболеваний, но и меры, направленные на улучшение условий труда [2, 3]. К началу 1990-х гг. в российской системе здравоохранения функционировало свыше тысячи медико-санитарных частей, более полутора тысяч врачебных и 20 тыс. фельдшерских здравпунктов, в промышленном здравоохранении работали более 80 тыс. врачей. В большинстве крупных предприятий были собственные санатории и профилактории [4]. К концу 90-х гг. прошлого столетия развившийся в стране экономический кризис привел к сокращению промышленности и, как следствие, почти полному развалу цеховой службы. Так, по данным Н.В. Зеляевой и соавт., в этот период наблюдалось сокращение на 63% числа медико-санитарных частей, уменьшение на 73,8% (с 168 до 44 тыс. коек) коечного фонда этих учреждений, сокращение численности врачебных должностей в 3,1 раза (с 72 до 23 тыс.) [5]. Бесспорно, менялась не только организация медицинской помощи работникам различных отраслей промышленности, но и качество профилактических мероприятий среди лиц трудоспособного возраста.

Публикации последних лет доказывают не только связь неблагоприятного воздействия условий труда работников угольной промышленности с развитием болезней системы кровообращения (БСК), но и сочетанность, взаимоотягощающее влияние профессиональных заболеваний и БСК [6–8]. В настоящее время основная роль в контроле за состоянием здоровья работающего населения принадлежит центрам профпатологии, которые осуществляют оценку риска развития профессиональных заболеваний, экспертизу связи заболеваний с профессией, оказание специализированной профпатологической помощи, при этом в их задачи не входит анализ общего здоровья работников. Именно поэтому поднимается вопрос о возрождении производственной медицины, в том числе о восстановлении цеховой службы. На прошедшем 5 сентября 2022 г. заседании Правительства Российской Федерации «О развитии производственной медицины сегодня» [9] отмечено, что производственная медицина должна стать одним из ключевых факторов в укреплении общественного здоровья, необходимо создавать на предприятиях медицинские службы, заменить медицинские структуры внутри предприятий при взаимодействии с региональными и федеральными организациями на профилактическое наблюдение и последующий мониторинг состояния здоровья работников. В 2023 г. принята хартия в поддержке Общероссийского общественного движения по сохранению профессионального здоровья человека «Здоровье 360°» [10]. Кроме этого, в ноябре 2023 г. в Кузбассе определено важнейшее направление – разработка новых моделей организации медицинской помощи работникам угольной отрасли с фокусом на усовершенствование первичной и вторичной профилактики БСК. Сделан акцент на интеграции учреждений здравоохранения с работодателями для сохранения трудовой активности в профессии, сокращения экономических потерь по выплате пособий в связи с нетрудоспособностью и регрессивными рисками при инвалидизации.

Цель настоящего исследования – сформировать перспективную интеграционную модель организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) работникам угольной отрасли (на примере Кемеровской области – Кузбасса).

Материалы и методы

Объект исследования – организация ПМСП работникам угольной отрасли. Субъект исследования – работники угольной отрасли. Методы исследования – аналитический и метод контент-анализа отечественной и зарубежной литературы, а также нормативно-правовой базы организации ПМСП работающим (федеральные законы РФ, нормативные документы Минздрава и Минтруда России, Кемеровской области – Кузбасса).

Для разработки перспективных подходов организации ПМСП работникам угольной отрасли на первом этапе изучены современная нормативно-правовая база организации ПМСП работающим, клинические рекомендации, научно обоснованные программы профилактики. Вторым этапом проведена комплексная оценка существующей си-

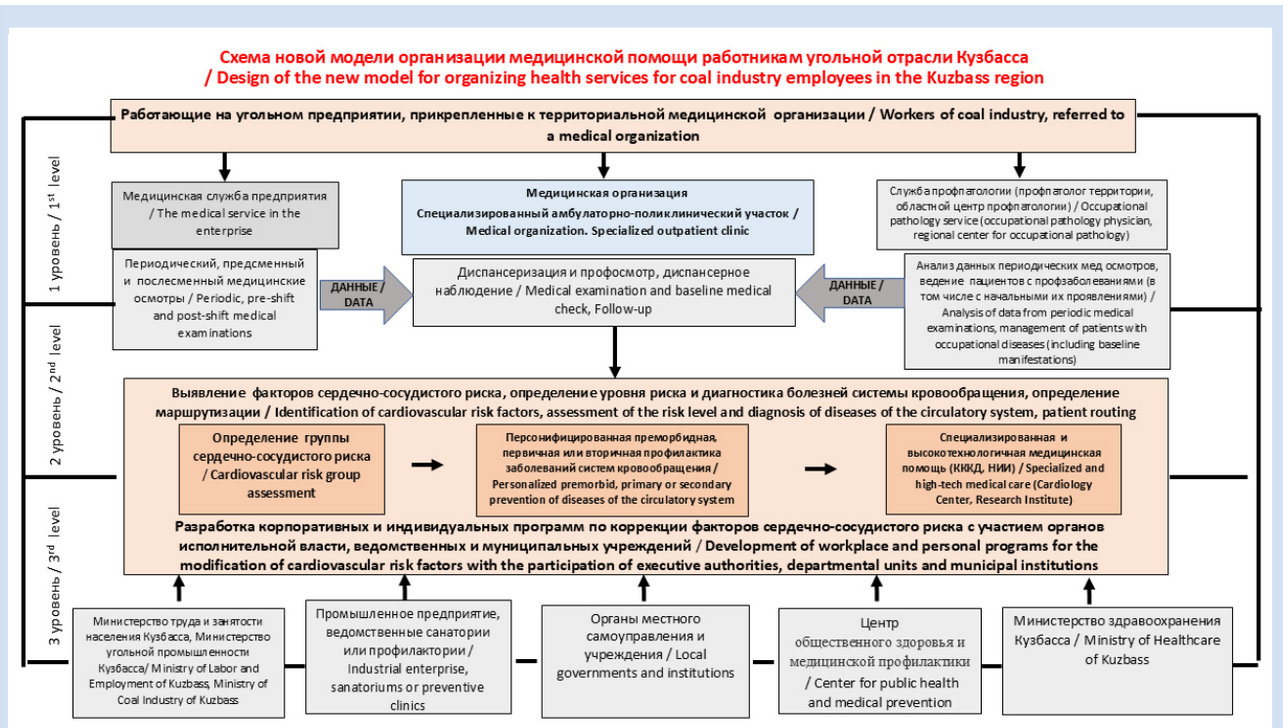
стемы оказания медицинской помощи работающим с применением ситуационного анализа на примере Кемеровской области – Кузбасса. Третий этап включал формирование модели ПМСП, определение участников и их роли в укреплении здоровья работающих.

Результаты

Анализ практики свидетельствует о неполноценном исполнении медицинскими организациями и работодателями требований нормативных документов. Не редки случаи, когда сведения о результатах периодического медицинского осмотра не передаются в медицинские учреждения прикрепления работающих, соответственно, не могут быть использованы при динамическом наблюдении за работником, при прохождении профилактического осмотра и диспансеризации. В результате отсутствия должного внимания к здоровью работника он обращается в поликлинику по месту прикрепления только в случае плохого самочувствия по причине заболевания, считая, что получил профилактические мероприятия в полном объеме при прохождении периодического медицинского осмотра. В настоящее время ввиду отсутствия на угольных предприятиях ведомственных медико-санитарных частей работники получают ПМСП в разных учреждениях или в единственной территориальной поликлинике, но на разных врачебных участках. Такой подход не обеспечивает интеграцию работодателя и системы здравоохранения в части разработки применения комплекса мер по профилактике неблагоприятного влияния факторов труда для сохранения трудоспособности угольщиков, не позволяет формировать единые корпоративные профилактические программы.

Новая модель организации ПМСП работников угольных предприятий предполагает три уровня межведомственного взаимодействия. Первый – территориальные поликлиники как основное звено в оказании ПМСП, в которых при поддержке предприятий и службы профпатологии региона создаются специализированные амбулаторно-поликлинические участки (САПУ) для работающего населения. На этом уровне принципиальным условием должно стать проведение периодического медицинского осмотра в тех поликлиниках, где организованы САПУ. В Кемеровской области контроль за проведением периодического медицинского осмотра должен осуществлять главный областной специалист профпатолог. Второй уровень – выявление факторов сердечно-сосудистого риска, диагностика болезней сердца, определение тактики индивидуальных профилактических мероприятий для пациентов. Третий уровень модели – управленческий, целью которого является разработка комплексных программ профилактики неблагоприятного влияния факторов труда на здоровье работающего и их реализация с учетом индивидуального, корпоративного и межведомственного подхода (*рисунок*).

Первый уровень. Специализированный амбулаторно-поликлинический участок – это структурное подразделение поликлиники, в котором оказывают ПМСП работникам промышленных предприятий.



Модель организации первичной медико-санитарной помощи работникам угольной отрасли в Кемеровской области – Кузбасса
Organizational model of primary health care for the coal industry workers using the example of the Kemerovo region – Kuzbass

Штатная численность САПУ устанавливается руководителем медицинской организации, в составе которой он создан, исходя из объема проводимой лечебно-диагностической работы, численности обслуживаемого населения и рекомендованных штатных нормативов.

Распределение обязанностей специалистов участка регламентируется должностными инструкциям. Работа САПУ организуется в форме врачебно-фельдшерской бригады: врач, фельдшер, медицинская сестра, регистратор.

В задачи САПУ входят составление индивидуальных и групповых оздоровительных программ, проведение медикаментозной и немедикаментозной коррекции факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний, направление пациентов с высоким риском развития хронического неинфекционного заболевания на консультацию к врачу-специалисту. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения, программы укрепления здоровья работающих должны ориентироваться на достижение трех основных результатов: улучшение состояния здоровья, экономическая эффективность с точки зрения затрат и социальная ценность сохранение кадрового потенциала.

В соответствии с функциями, в САПУ рекомендуется использовать следующие группы показателей.

А. Показатели медицинской эффективности:

1. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у работающих (отношение числа прикрепленных к участку с факторами данного риска к общему числу прикрепленных к участку × 100).

2. Число впервые установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы на 1 тыс. работающих (ежегодная динамика).

3. Доля лиц, достигших целевых показателей кардиометаболического профиля: уровня липопротеидов низкой плотности, артериального давления, глюкозы крови, индекса массы тела.

4. Число зарегистрированных случаев смерти от БСК (абсолютное число в сравнении с аналогичным периодом).

5. Показатели временной нетрудоспособности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), на предприятии в течение года (количество и длительность случаев по видам заболеваний МКБ-10 на 1 тыс. работающих).

Б. Показатели экономической эффективности:

1. Затраты на выплаты работнику по причине нетрудоспособности из-за БСК.

2. Снижение доли средств работодателя в оплате периодических осмотров за счет использования результатов профосмотров и диспансеризации работников угольных предприятий по программе обязательного медицинского страхования.

В. Социальная ценность:

1. Рост уровня грамотности в вопросах здоровья пациентов САПУ (по результатам ежегодного анкетирования).

2. Рост приверженности к профилактическим мероприятиям САПУ (по результатам ежегодного анкетирования).

3. Снижение уровня заболеваемости с временной утратой трудоспособности и первичного выхода на инвалидность.

Первичная профилактика БСК предусматривает выявление и систематическую коррекцию широкого спектра социальных, биологических и поведенческих факторов риска до момента формирования заболевания, что дает возможность снизить риск развития БСК [11, 12].

Группы сердечно-сосудистого риска определяются в отделении или кабинете медицинской профилактики поликлиники согласно приказу Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Вне зависимости от применяемой шкалы риск развития сердечно сосудистого события (фатального или нефатального) определяется только у относительно здоровых лиц – без установленной патологии атеросклеротического генеза, сахарного диабета и хронической болезни почек.

Организация САПУ для работающих на угольных предприятиях в территориальных поликлиниках для оказания медицинской помощи вследствие БСК представляется наиболее приемлемым способом интеграции медицинской службы предприятия, территориальной поликлиники и службы профпатологии, который позволит собрать всю информацию о состоянии здоровья работника в единый цифровой контур и приведет к прозрачности профилактических и лечебных мероприятий, что станет основой для создания целевых межотраслевых программ по улучшению здоровья работающих в угольной отрасли.

Второй уровень. Модель стратегии вторичной профилактики БСК. Помимо раннего выявления БСК и коррекции факторов риска предполагается медикаментозное лечение пациентов. Профилактические мероприятия в этой группе должны проводиться наиболее активно и быть направлены на предупреждение осложнений и смертельных исходов [13], в соответствии с действующими национальными рекомендациями и стандартами ведения такого рода пациентов (БСК, сахарный диабет, нарушения липидного обмена и др.). Один из этапов работы САПУ заключается в наблюдении работников с БСК, оценке их лечения и определении дальнейшей маршрутизации.

Программа профилактики ССЗ у пациентов

с высоким риском БСК является важнейшей составляющей федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Среди мер программы – создание кабинетов высокого риска и межтерриториальных центров высокого риска (ЦВР) в медицинских организациях на территории, цели которых заключаются в обеспечении доступности всех методов диагностики, осуществлении контроля диспансерного ведения пациентов и определении маршрутизации пациентов с БСК в специализированные учреждения.

Взаимоотношение САПУ и ЦВР выстраивается через оформление консультации кардиологом ЦВР и совместный контроль за выполнением рекомендаций. Организация работы медицинской организации с пациентами групп риска осуществляется согласно приказам Минздрава России: от 27.04.2021 № 404н (ред. от 28.09.23) «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении Порядка диспансерного наблюдения за взрослыми», от 15.11.2021 № 918н (ред. от 21.02.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями», от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», а также согласно приказу Минздрава Кузбасса от 02.11.2021 № 3396 «Об организации Центров высокого сердечно-сосудистого риска при БСК на территории Кемеровской области – Кузбасса».

Медицинским специалистам САПУ необходимо пройти углубленную подготовку по разделам профпатологии, освоить методы проведения рискометрии и разработки программ профилактики.

Третий уровень. Управленческий блок новой модели оказания ПМСП работающему населению включает в себя различные механизмы взаимодействия работодателя и исполнительных органов власти региона (министерство здравоохранения, министерство труда и занятости населения, министерство угольной промышленности), медицинских учреждений и общественных организаций региона с целью формирования системы общественного здоровья в рабочей среде.

Для управления новой моделью оказания медицинской помощи должен быть создан координационный совет из заинтересованных участников (см. рисунок), который уточнит профессиональные группы прикрепленных к САПУ.

Ответственность работодателя заключается в создании мотивации у работника прикрепиться в рамках обязательного медицинского страхования к лечебному учреждению, в котором будет создан САПУ, и добровольно активно проходить диспансеризацию. Согласно Трудовому кодексу РФ, работник для прохождения диспансеризации имеет право на один оплачиваемый день в году. Взаимодействие САПУ и работодателя состоит в реализации программ профилактики непосредственно на предприятии с участием фельдшера здравпункта. Внесение в коллективный договор предприятия такого правила снимет правовые ограничения и сделает прохождение диспансеризации важным фактором корпоративной культуры. Согласно распоряжению Правительства РФ от 26.04.2019 № 833-р «Об утверждении комплекса мер по стимулированию работодателей и работников к улучшению условий труда и сохранению здоровья работников, а также по мотивированию граждан к ведению здорового образа», необходимо выявлять ранние признаки воздействия вредных факторов на здоровье работников, риск развития хронических неинфекционных заболеваний. Формирование на предприятиях корпоративной культуры сохранения здоровья исключает возникновение запущенных форм профессиональных заболеваний, позволяет своевременно проинформировать работника о возникновении риска развития у него профессиональной патологии, снизить риск преждевременной инвалидизации и смертности [14]. Внедрение профилактической модели управления охраной труда в организациях реального сектора экономики, развитие физической культуры и спорта в трудовых коллективах и, соответственно, создание и тиражирование библиотек лучших корпоративных и региональных практик – новейший тренд общества и необходимые элементы стимулирования работодателей к улучшению условий труда и сохранению здоровья работников.

При некоторых видах БСК работа в подземных условиях не противопоказана: согласно приказу Минздрава России от 28.09.2020 № 1029н «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения», работники могут получать лечение БСК, не относящихся к противопоказанию к продолжению работы в подземных условиях, в том числе в подведомственных санаториях, профилакториях.

В профилактике хронических неинфекционных заболеваний важная роль отводится центру медицинской профилактики. Применение различных инструментов (пресс-релизы, телевизионная реклама, флеш-баннеры, билборды, радиопередачи, видеоролики в общественных местах и др.) повышает медицинскую грамотность населения в вопросах здоровьесбережения, что стимулирует человека использовать различные возможности с целью профилактики.

Программы профилактики на рабочем месте являются наиболее эффективной организационной моделью предупреждения и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний,

увеличения продолжительности профессиональной деятельности среди лиц трудоспособного возраста. Согласно рекомендациям, изложенным в корпоративных модельных программах «Укрепление здоровья работающих», их внедрение следует начинать с оценки текущей ситуации в конкретном организованном коллективе. Этап планирования программы и ее внедрение включает три компонента: анализ существующей инфраструктуры, опрос работников, определение приоритетных направлений и мероприятий профилактической программы на основе полученных данных. Оценка существующей инфраструктуры для укрепления здоровья может быть проведена путем анкетирования представителей работодателя. Опрос работников позволит оценить имеющиеся факторы риска, их приоритеты и потребности для реализации корпоративных программ укрепления здоровья, влияние состояния здоровья работника на его производительность труда [15, 16].

Министерство здравоохранение региона курирует организацию ПМСП работающему населению, осуществляет межведомственные взаимодействия по мониторингу, цифровизации, информационному обеспечению в целях совершенствования организационных подходов.

Обсуждение

Кемеровская область – Кузбасс – высокоурбанизированный субъект РФ с развитой угольной, химической промышленностью и металлургией. Более половины (51,0%) всего добываемого угля в России приходится на Кузбасс [17, 18]. По данным Росстата в 2022 г., по среднегодовой численности занятых в экономике добыча полезных ископаемых занимает третье место (114,4 тыс. чел – 9,9% занятых). Средний возраст работающих в добывающих производствах составляет 39,1 года, при этом более половины (54,5%) относятся к категории лиц до 40 лет.

В настоящее время в исследованиях доказана связь профессии с сердечно-сосудистым здоровьем. Так, в систематическом обзоре и метаанализе K. Liu и соавт. [6] исследована связь между профессиональным воздействием кремнийсодержащей пыли и ССЗ. Авторами выявлено увеличение риска развития ССЗ в целом (отношение шансов 1,08, 95% доверительный интервал 1,03–1,13). Более того, представлены убедительные доказательства связи профессии с риском развития хронического легочного сердца, сердечной недостаточностью (отношение шансов 1,24, 95% доверительный интервал 1,08–1,43). Среди пациентов с такими профессиональными заболеваниями, как хронический пылевой бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких и антракосиликоз, заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, преимущественно стенокардия I и II функциональных классов и артериальная гипертензия) выявлены в 2,3 раза чаще, чем у лиц аналогичных профессий без профессиональной патологии (40,9 против 18% соответственно, $X^2 = 29,95$, $p < 0,001$, отношение шансов 2,27) [7]. В результате комплексного обследования 489 мужчин в возрасте 22–55 лет, работающих на угольных разрезах юга Кузбасса, установлено, что наиболее часто встречаемая патология – БСК, которая диагностирована у 17% обследованных, причем у лиц с более высоким уровнем воздействия вредных и опасных производственных факторов БСК встречались на 4,9% чаще, чем среди лиц, работавших в менее вредных условиях (19,9 против 15% соответственно) [8].

Ранее проведено (2012–2018 гг.) эпидемиологическое исследование, включающее 5 тысяч работников промышленных предприятий угольной отрасли и служащих, государственных и частных учреждений Кемеровской области с целью изучения распространенности факторов риска БСК с учетом характера труда и особенностей производственных вредностей. Результаты исследований продемонстрировали более низкий уровень суммарной нагрузки факторами риска ишемической болезни сердца по сравнению с общей популяцией, что бесспорно объясняется «эффектом здорового найма». Но при этом, с возрастом (после 50 лет) выявлена статистически достоверная связь с ухудшением состояния здоровья, что предопределяло работающего к прекращению трудовой деятельности [19]. Доказано, что профессии, связанные с подземной добычей угля, имеют высокий уровень не только профессионального риска, но и риска развития БСК [20, 21]. Неизбежное старение популяции и рабочего населения, условия труда и недостаточный контроль за состоянием здоровья являются взаимоотягощающими факторами, способствующие раннему развитию заболеваний.

Промышленный кризис в стране в конце 1990-х гг. привел практически к полному уходу от принципов цехового оказания ПМСП, что негативно отразилось на здоровье работающих в разных отраслях промышленности. В последние годы Правительство РФ все чаще ставит вопрос о необходимости воссоздания на промышленных предприятиях медицинской службы. Восстановление производственной медицины требует изменения организационного подхода к ПМСП работающему населению. Настоящая статья посвящена организационным подходам к оказанию ПМСП работникам угольных предприятий в Кемеровской области – Кузбассе с созданием единой информационной системы медицинских организаций с данными об уровне здоровья работающих.

Учитывая высокую распространенность БСК в структуре смертности, большое внимание должно

быть уделено сохранению сердечно-сосудистого здоровья работника. В основе представленной организационной модели лежат четыре принципа современной медицины: предиктивность, превентивность, персонализированность и профилактика. Считается, что примерно 80% ССЗ можно предотвратить путем модификации факторов риска (курение, ожирение, плохой показатель здорового питания, низкая физическая активность, гиперхолестеринемия, гипертония и сахарный диабет) [22]. Первичная профилактика БСК в медицинских организациях должна проводится на основе российских национальных рекомендаций «Кардиоваскулярная профилактика 2022», расчета риска по шкале SCORE (Systematic coronary risk evaluation) и с учетом пяти факторов сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, систолическое артериальное давление, холестерин и статус курения) в рамках действующих правил проведения медицинских осмотров. Шкала SCORE предусматривает распределение на четыре группы риска – низкий (< 1%), умеренный (1–4%), высокий (5–9%) и очень высокий (≥ 10%), что определяет стратегии вмешательства (модификация образа жизни, профилактическое консультирование, фармакотерапия).

В дополнение к указанным пяти факторам риска новая шкала SCORE2 позволяет учитывать уровень апо В-содержащих липопротеидов и оценить вероятность наступления фатальных и нефатальных событий со стороны сердечно-сосудистой системы. Группы сердечно-сосудистого риска формируются по уровню риска и возраста. Профилактические мероприятия по коррекции риска состоят в модификации образа жизни и фармакотерапии, терапия назначается индивидуально с учетом предпочтений гражданина [23]. Пока применение шкалы SCORE2 в РФ не регламентировано правовыми документами и затруднительно вследствие недоступности определения уровня липопротеидов высокой плотности в рамках массовых профилактических осмотров, что предопределяет пересмотр порядка на законодательном уровне. Допускается совместное применение шкал SCORE и SCORE2, однако преимущество отдается шкале SCORE, а шкалу SCORE2 предлагается использовать для уточнения уровня риска у тех пациентов, для которых определен уровень липопротеидов высокой плотности.

К другой немаловажной составляющей профилактики БСК в настоящее время относят преморбидную профилактику. В соответствии со словарем медицинских терминов, преморбидное состояние (синоним предболезнь) определяется как состояние организма на грани здоровья и болезни, которое может перейти в выраженную форму какой-либо болезни либо через некоторое время закончиться нормализацией функций организма. В действительности лица, имеющие преморбидное состояние, относятся ко II группе здоровья диспансерного наблюдения, то есть не имеющих хронических заболеваний с повышенным риском их возникновения. В ряде клинических рекомендаций данной категории лиц уделяется особое внимание с позиции контроля и проведения превентивных мер воздействия. Доказано, что для предотвращения развития профессиональных заболеваний важна ранняя диагностика метаболических факторов риска [24]. Специалистам САПУ рекомендуется выделять группы работников с кардио-метаболическими нарушениями (предгипертония, предожирение, преддиабет, вторичная дислипидемия). Пациенты этой группы подлежат диспансерному наблюдению на САПУ, санаторно-курортному лечению и получению лекарственных препаратов в зависимости от выявленных нарушений.

В Кемеровской области – Кузбассе создано 14 ЦВР БСК. Определены критерии отбора пациентов для диспансерного наблюдения. В трехуровневой модели ПМСП работающим ЦВР входят во второй уровень, они обеспечивают связь с САПУ с третьим уровнем. Кардиолог ЦВР осуществляет организационно-методическую и консультативную помощь в сложных случаях, дает рекомендации специалистам САПУ и контролирует их выполнение, выявляет пробелы в компетенциях и при необходимости проводит обучение специалистов данного звена [25]. Эффективная коррекция факторов риска со своевременным назначением оптимальной медикаментозной терапии, долгосрочное наблюдение, в том числе с активным вовлечением пациента в процесс управления заболеванием, в конечном итоге повышают доступность и качество медицинской помощи [26].

Специализированная медицинская помощь больным БСК осуществляется в соответствии с приказом Минздрава Кузбасса от 21.02.2024 № 263 «О маршрутизации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кемеровской области – Кузбассе». По показаниям пациенты могут быть направлены на консультацию в специализированные учреждения, в том числе липидный, антикоагулянтный и аритмологический центры, центр амбулаторной сосудистой хирургии, центр хронической сердечной недостаточности, нейрососудистый центр. Обеспеченность своевременной высокотехнологичной медицинской помощью является одним из важнейших условий сохранения жизни и предотвращения тяжелых осложнений у пациентов с БСК. Правильный отбор и оптимальная маршрутизация лиц с БСК влияют на качество оказания данной помощи указанной группе лиц.

Участие работодателя, различных министерств и ведомств необходимо для принятия управленче-

ских решений, способствующих развитию среды здорового образа жизни и сохранению здоровья. На Всероссийской неделе охраны труда 23 сентября 2022 г. на сессии «Управление здоровьем как залог устойчивого развития предприятий» ведущие специалисты здравоохранения РФ отметили, что, по данным мировой практики, правильно организованное управление здоровьем работников имеет экономический эффект, позволяя снизить заболеваемость в коллективе на 40–50%, сократить на 20% количество дней временной нетрудоспособности и на 10–15% повысить выявляемость хронических заболеваний [38].

Заключение

Управление здоровьем – полноценная корпоративная система, в которую входят не только функции ежедневного контроля за здоровьем работника, мониторинг и периодическая профилактика, но также оценка рисков и их предупреждение. В ситуациях когда работники в силу различных причин не заботятся о своем здоровье, работодатель берет функцию управления здоровьем своих работников на себя. Командный подход в работе всех заинтересованных участников сможет обеспечить достижение целевых параметров, предусмотренных совершенствованием модели оказания ПМСП работающему населению. Реализация организационных механизмов будет способствовать созданию единой информационной базы о состоянии здоровья работников угольных предприятий с целью внедрения корпоративных программ управления здоровьем. Модель позволит сократить время обслуживания, упростить документооборот, обеспечить преемственность, осуществлять мониторинг факторов сердечно-сосудистого риска и диспансерное ведение лиц с преморбидными нарушениями, повысить межведомственную ответственность за результат.

Конфликт интересов

Е.Д. Баздырев заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Л. Строкольская заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Часовских заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.П. Жиляева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Макаров входит в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Д.П. Цыганкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Агиенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.М. Центер заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Ю. Херасков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.В. Артамонова является заместителем главного редактора журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболевай».

Финансирование

Результаты получены при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2022-1202 от 30 сентября 2022 г., комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла «Разработка и внедрение комплекса технологий в областях разведки и добычи твердых полезных ископаемых, обеспечения промышленной безопасности, биоремедиации, создания новых продуктов глубокой переработки из угольного сырья при последовательном снижении экологической нагрузки на окружающую среду и рисков для жизни населения» (утвержденной распоряжением Правительства РФ № 1144-р от 11 мая 2022 г.).

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

Строкольская Ирина Леонидовна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; заместитель директора по организационно-методической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3493-2928

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

Strokolskaya Irina L., PhD, Researcher at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; Deputy Director for Organizational and Methodological Work State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3493-2928

Часовских Елена Владимировна, заведующая профпатологическим центром государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0001-4388-1229

Жиляева Тамара Петровна, кандидат медицинских наук главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский центр общественного здоровья и медицинской профилактики», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6893-1440

Макаров Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук заведующий лабораторией моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

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

Агиенко Алена Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории моделирования управленческих технологий отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-5521-4653

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

Херасков Виталий Юрьевич, кандидат медицинских наук исполняющий обязанности директора федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», Новокузнецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9050-4031

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

Chasovskikh Elena V., Head of the Occupational Pathology Center, State Autonomous Healthcare Institution “Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0009-0001-4388-1229

Zhilyaeva Tatiana P., PhD, Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution “Kuzbass Center for Public Health and Medical Prevention”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6893-1440

Makarov Sergey A., PhD, Head of the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Optimization of Medical Care for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; chief physician State Budgetary Healthcare Institution “Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after academician L.S. Barbarash”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4649-2947

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

Agienko Alena S., Junior Research Fellow at the Laboratory for Modeling Management Technologies, Department of Medical Care Optimization, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-5521-4653

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

Heraskov Vitaliy Yu., PhD, Acting Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases", Novokuznetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9050-4031

Artamonova Galina V., PhD, Professor, Deputy Director for Research Affairs, 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, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сувидова Т.А., Олещенко А.М., Кислицына В.В. Основные направления оптимизации деятельности Роспотребнадзора, направленные на профилактику профессиональных заболеваний у шахтеров. Медицина труда и промышленная экология. 2019;(6):376-380. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-376-380

2. Уйба В.В. Организация медико-санитарной помощи на территориях, подлежащих обслуживанию федерального медико-биологического агентства России. Вестник Ивановской медицинской академии. 2008;13(3-4):5-9.

3. Вишняков Н.И., Гусев О.А., Кочорова Л.В., Пенюгина Е.Н., Пузин С.Н. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник для студентов. 9-е изд., испр. и доп.. Москва : МЕДпресс-информ, 2018. 880 с.

4. Фомин Е.П. Организация медицинской помощи работающему населению закрытых административно-территориальных образований. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2014;22(3):162-167. doi: 10.17816/PAVLOVJ20143162-167

5. Зеляева Н.В., Перевезенцев Е.А., Гурвич Н.И., Камаев И.А., Леванов В.М., Заграбян Л.Ш. Медицинское обеспечение работников промышленных предприятий и пути его оптимизации в современных условиях. Вестник новых медицинских технологий. 2017;24(3):171-176. doi: 10.12737/article_59c4abec61cb48.91514797

6. Liu K., Mu M., Fang K., Qian Y., Xue S., Hu W., Ye M. Occupational exposure to silica and risk of heart disease: a systematic review with meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(1):e029653. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029653

7. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Евсеева Н.А., Данилов И.П., Зацепина О.В. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания. Медицина труда и промышленная экология. 2019;(6):381-384. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-381-384

8. Уланова Е.В., Блажина О.Н., Филимонов Е.С., Коротенко О.Ю. Частота встречаемости соматической патологии у работников основных профессий угольных разрезов юга Кузбасса. Медицина труда и промышленная экология. 2022;62(5):353-358. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-353-358

9. Оперативное совещание с вице-премьерами. Режим доступа: http://government.ru/news/46449/ (дата обращения 09.06.2024)

10. Портал «Здоровье 360». Режим доступа: https://health-360.ru/ (дата обращения 07.07.2024)

11. Мамедов М.Н., Деев А.Д., Мехдиев С.Х. Приоритеты первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: результаты многоцентрового международного когортного исследования AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2018;6(18):4-14.

12. Кавешников В.С., Брагин Д.С., Ваизов В.Х., Кавешников А.В., Кузьмичкина М.А., Трубачева И.А. Возможности применения технологий машинного обучения в сфере первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(3):109-125. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125

13. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности в реальной клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):788-797.

14. Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И., Головкова Н.П., Непершина О.П. Совершенствование механизмов выявления ранних признаков нарушения здоровья для сохранения трудового долголетия. Медицина труда и промышленная экология. 2022;62(6):377-387. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387

15. Жидкова Е.А., Гуревич К.Г., Концевая А.В., Драпкина О.М. Особенности реализации корпоративных программ здоровья для работников рельсового транспорта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):2900. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2900

16. Концевая А.В., Анциферова А.А., Иванова Е.С., Драпкина О.М. Разработка пакета инструментов планирования и внедрения корпоративных программ укрепления здоровья в организационных коллективах. Экология человека. 2021;7:58-64. doi: 1033396/1728-0869-2021-7-58-64

17. Кузбасс в цифрах 2022. Статистический сборник (оперативные данные). Кемерово : Федеральная служба государственной статистики Территориальный орган по Кемеровской области - Кузбассу, 2022. 41 с.

18. Устюжанцева О.В. Угольная промышленность Кузбасса: социально-политическое измерение. Вестник Томского государственного университета. История. 2023;84:79-87. doi: 10.17223/19988613/84/10

19. Артамонова Г.В., Баздырев Е.Д., Макаров С.А. Научное обоснование и разработка перспективных моделей оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения в условиях промышленного региона. Итоги 2010-2023 гг. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1):165-178. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-165-178 x

20. Панев Н.И., Евсеева Н.А., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., Данилов И.П. Система прогнозирования развития ишемической болезни сердца у шахтёров с антракосиликозом. Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(6):365-370. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-6-365-370

21. Казицкая А.С., Бондарев О.И., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Ядыкина Т.К. Морфометрические и генетические исследования механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы у шахтёров Кузбасса с пылевой патологией легких. Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(9):611-619. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619

22. Yang M., Yoo H., Kim S.Y., Kwon O., Nam M.W., Pan K.H., Kang M.Y. Occupational Risk Factors for Stroke: A Comprehensive Review. J Stroke. 2023;25(3):327-337. doi: 10.5853/jos.2023.01011

23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Angelantonio E.D., Franco O.H., Halvorsen S., Richard Hobbs F.D., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003

24. Рыбина Т.М., Гоменюк А.Н., Сушинская Т.М., Макеев В.В., Карпеко И.К., Кисель И.В., Гинько И.В., Семёнов И.П., Василевский С.С., Саранцев В.В. Управление профессиональными рисками, как система социально-экономических мероприятий, направленных на предупреждение болезней и охрану здоровья работников в Республике Беларусь. Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(11):715-719. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-11-715-719

25. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдонина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

26. Управление здоровьем как залог устойчивого развития предприятий. Режим доступа: https://rusafetyweek.com/news/upravlenie-zdorovem-kak-zalog-ustoychivogo-razvitiya-predpriyatiy/ (дата обращения 16.06.2024)

REFERENCES

1. Suvidova T.A., Oleshchenko A.M., Kislitsyna V.V. The main directions of optimization of activity of Rospotrebnadzor directed on prevention of occupational diseases at miners. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2019;(6):376-380. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-376-380 (In Russian)

2. Uiba V.V. Organization of medicosanitary aid on the territories which are under the Russian federal medicobiological agency authority. Bulletin of the Ivanovo state medical academy. 2008;13(3-4):5-9. (In Russian)

3. Vishnyakov N.I., Gusev O.A., Kochorova L.V., Penyugina E.N., Puzin S.N. Obshchestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie: uchebnik dlya studentov. 9-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2018. (In Russian)

4. Fomin E.P. Organization of medical assistance to the working population of closed administrative-territorial education. I. P. Pavlov Russian medical biological herald. 2014;22(3):162-167. doi: 10.17816/PAVLOVJ20143162-167 (In Russian)

5. Zelyaeva N.V., Perevezentsev E.A., Gurvich N.I., Kamaev I.A., Levanov V.M., Zagrabyan L.Sh. Medical care of workers of industrial enterprises and ways of its optimization in the modern conditions. Journal of new medical technologies. 2017;24(3):171-176. doi: 10.12737/article_59c4abec61cb48.91514797 (In Russian)

6. Liu K., Mu M., Fang K., Qian Y., Xue S., Hu W., Ye M. Occupational exposure to silica and risk of heart disease: a systematic review with meta-analysis. BMJ Open. 2020;10(1):e029653. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029653

7. Filimonov S.N., Panev N.I., Korotenko O.Yu., Evseeva N.A., Danilov I.P., Zatsepina O.V. Prevalence of somatic pathology in coal mine workers with occupational respiratory diseases. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2019;(6):381-384. doi: 10.31089/1026-9428-2019-6-381-384 (In Russian)

8. Ulanova E.V., Blazhina O.N., Filimonov E.S., Korotenko O.Yu. Frequency of somatic pathology occurrence in workers of the main professions of coal pits in the South of Kuzbass. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2022;62(5):353-358. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-5-353-358 (In Russian)

9. Operativnoe soveshchanie s vice-prem'erami. Available at: http://government.ru/news/46449/ (accessed 09.06.2024) (In Russian)

10. Portal «Zdorov'e 360». Available at: https://health-360.ru/ (accessed 07.07.2024) (In Russian)

11. Mamedov M.N., Deev A.D., Mehdiyev S.Kh. Priorities of primary prevention of cardiovascular disease: the results of multicenter international cohort study AHS I (Azerbaijan Heart Study, part I). Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolevanii. 2018;6(18):4-14. (In Russian)

12. Kaveshnikov V.S., Bragin D.S., Vaizov V.Kh., Kaveshnikov A.V., Kuzmichkina M.A., Trubacheva I.A. Possibilities of applying machine learning technologies in the sphere of primary prevention of cardiovascular diseases. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2023;12(3):109-125. doi: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-109-125 (In Russian)

13. Filippov E.V., Yakushin S.S. Secondary pharmacological prevention of cardiovascular diseases: our ability in clinical practice. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2012;8(6):788-797. (In Russian)

14. Bukhriayrov I.V., Kuzmina L.P., Izmerova N.I.,

Golovkova N.P., Nepershina O.P. Improvement of mechanisms of detecting early signs of health disorders for preservation labor longevity. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2022;62(6):377-387. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-6-377-387 (In Russian)

15. Zhidkova E.A., Gurevich K.G., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Specifics of corporate health programs for railway workers. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(4):2900. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2900 (In Russian)

16. Kontsevaya A.V., Antsiferova A.A., Ivanova E.S., Drapkina O.M. Development of the set of tools and implementation of workplace well-being programs. Ekologiya cheloveka (Human Ecology). 2021;7:58-64. doi: 1033396/1728-0869-2021-7-58-64 (In Russian)

17. Kuzbass v cifrah 2022. Statisticheskij sbornik (operativnye dannye). Kemerovo : Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki Territorial'nyj organ po Kemerovskoj oblasti - Kuzbassu, 2022. 41 p. (In Russian)

18. Ustyuzhantseva O.V. Coal industry of Kuzbass: socio-political dimension. Tomsk State University Journal of History. 2023;84:79-87. doi: 10.17223/19988613/84/10 (In Russian)

19. Artamonova G.V., Bazdyrev E.D., Makarov S.A. Development and substantiation of promising models of medical care for diseases of circulatory system in industrial region. 2010-2023 Results. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(1):165-178. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-165-178 (In Russian)

20. Panev N.I., Evseeva N.A., Filimonov S.N., Korotenko O.Yu., Danilov I.P. A system for predicting the development of coronary heart disease in miners with anthracosilicosis. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61(6):365-370. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-6-365-370 (In Russian)

21. Kazitskaya A.S., Bondarev O.I., Bugaeva M.S., Zhukova A.G., Yadykina T.K. Morphometric and genetic studies of the mechanisms of damage to the cardiovascular system in Kuzbass miners with dust lung pathology. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61(9):611-619. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-9-611-619 (In Russian)

22. Yang M., Yoo H., Kim S.Y., Kwon O., Nam M.W., Pan K.H., Kang M.Y. Occupational Risk Factors for Stroke: A Comprehensive Review. J Stroke. 2023;25(3):327-337. doi: 10.5853/jos.2023.01011

23. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J.M., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Angelantonio E.D., Franco O.H., Halvorsen S., Richard Hobbs F.D., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsioufis K.P., van Dis I., van Gelder I.C., Wanner C., Williams B.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):429. doi: 10.1016/j.rec.2022.04.003

24. Rybina T.M., Gomenjuk A.N., Sushinskaya T.M., Makeev V.V., Karpeko I.K., Kisel I.V., Ginko I.V., Siamionau I.P., Vasilevsky S.S., Sarantsev V.V. Occupational risk management as a system of socio-economic measures aimed at preventing diseases and protecting the health of workers in the Republic of Belarus. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2021;61(11):715-719. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-11-715-719 (In Russian)

25. Shlyakhto E.V., Zvartau N.E., Villevalde S.V., Yakovlev A.N., Soloveva A.E., Alieva A.S., Avdonina N.G., Medvedeva E.A., Fedorenko A.A., Kulakov V.V., Karlina V.A., Endubaeva G.V., Zaitsev V.V., Soloviev A.E. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. Russian Journal of Cardiology. 2019;(11):69-82. doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82 (In Russian)

26. Upravlenie zdorov'em kak zalog ustojchivogo razvitiya predpriyatij. Available at: https://rusafetyweek.com/news/upravlenie-zdorovem-kak-zalog-ustoychivogo-razvitiya-predpriyatiy/ (accessed 16.06.2024) (In Russian)

Для цитирования: *Баздырев Е.Д., Строкольская И.Л., Часовских Е.В., Жиляева Т.П., Макаров С.А., Цыганкова Д.П., Агиенко А.С., Центер И.М., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В. Совершенствование подходов к организации первичной медико-санитарной помощи работникам угольной отрасли (на примере Кемеровской области – Кузбасса). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(4S): 290-302. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-290-302*

To cite: *Bazdyrev E.D., Strokolskay I.L., Chasovskikh E.V., Zhilyaeva T.P., Makarov S.A., Tsygankova D.P., Agienko A.S., Center I.M., Heraskov V.Yu., Artamonova G.V. Improving primary health care for the coal industry workers (using the example of the Kemerovo region – Kuzbass). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2024;13(4S): 290-302. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-290-302*